المبيــدات وسميتهــا للإنسان والبيئــة

دكتور

احمد خميس محمد سلامة

أستاذ كيمياء وسمية المبيدات

كلية الزراعة .جامعة الإسكندرية

2003

الناشر

مكتبة بستان المعرفة

لطبع ونشر وتوزيع الكتب

كفر الدوار - الحدائق ☎: ٠٤٥/٢٢٤٢٢٨

الإسكندرية ☎: ٠١٢٣٥٣٤٨١٤

الكتاب: المبيدات وسميتها للإنسان والبيئة
المؤلف: د/ أحمد خميس محمد سلامة
رقم الإيداع بدار الكتب والوثائق المصرية: ٢٠٠٢/٨٧٦١
الترقيم الدولى: I.S.B.N 977-6015-43-3
الطبعة: الأولى
الناشر: مكتبة بستان المعرفة
كفر الدوار - الحدائق - ٦٧ ش الحدائق بجوار نقابة التطبيقيين
تليفون: ٠٤٥/٢٢٤٢٢٨
الإسكندرية: ٠١٢٣٥٣٤٨١٤


بسم الله الرحمن الرحيم

الباب الأول

سميــة المبيــدات

Toxicity of pesticides



مقدمة

لاشــك أن اســتخدام المبيدات الكيماوية في القضاء على الآفات التي تصيب المحصولات الزراعية وكذلك الآفات الطبية التي تنقل الأمراض إلى الإنسان والحيوان تعتبر من أكفأ الطرق المستعملة في عمليات المكافحة نظرا لســرعة فاعليــتها وســهولة تطبيقها وإمكانية استخدامها ضد مختلف الآفات الزراعية.

ونــتيجة الــزيادة الســكانية عــلى مستوى العالم فقد اتسعت الرقعة الــزراعية كما انتشرت الزراعات داخل البيوت المحمية لسد الاحتياجات البشــرية وتوفيــر المحاصيل الزراعية طوال العام، وقد أدى ذلك إلى زيادة نوعية وكمية المبيدات المستخدمة لمكافحة الآفات المختلفة بغرض العلاج أو بغــرض الوقايــة مــن الإصابة بالآفات، ومن ناحية أخرى انتشر استخدام المــبيدات فــي المــنازل لمكافحــة الآفــات المنزلية مثل الذباب والبعوض وأكاروس تراب المنازل.

ومــازالت تســتخدم المبيدات الكيماوية وعلى نطاق واسع حتى في الدول المتقدمة مثل الولايات المتحدة الأمريكية ودول أوروبا على الرغم من الــتأكد أن هــناك نواحي سلبية نتيجة استخدام المبيدات الكيماوية ولكن دائما تكــون هناك عملية موازنة بين الأضرار التي قد تسببها تلك المبيدات بما لها من تأثيرات جانبية عكسية وبين العائد الاقتصادي من استخدامها، وإذا علمنا أن حجــم الخسارة التي تسببها الآفات المختلفة للمحاصيل الزراعية تصل إلى مــليارات الــدولارات سنويا، بالإضافة إلى المشاكل التي تسببها الآفات في

مجـــال الصـــحة العامـــة وخاصـــة فـــي الـــدول الفقيرة كالهند وسريلانك وبـــنجلاديش وجـــنوب أفريقيا مثل مرض الملاريا الذي تنقله أنثى البعوض *Anopheles spp* ويتسبب عنه وفاة الملايين من البشر سنويا وكذلك مرض الحـــمى الصـــفراء والطـــاعون وغيـــرها، فإننا نجد أن هناك ضرورة ملحة لاستخدام تلك المبيدات الكيماوية.

ولا يمكنـــنا أبـــدا أن ننكر أن المبيدات الكيماوية قد ساهمت مساهمة فعالـــة فـــي زيادة إنتاج المحاصيل الزراعية عن طريق وقايتها من الآفات المختـــلفة كمـــا أنهـــا لعبت دورا متميزا في مجال الصحة العامة بالحد من الأمراض التي تنقلها الآفات إلى الإنسان والحيوان.

ولكـــن عـــلى الجانب الآخر نجد أن استخدام المبيدات في هذه الآونة الأخيرة أصبح يشكل خطرا هائلا يهدد الإنسان والبيئة التي يعيش فيها وذلك نـــتيجة لسوء الاستخدام أو ما نطلق عليه pesticide abuse حيث نجد أن المـــبيدات تســـتخدم في أي وقت وبدون الحاجة الماسة مع عدم الأخذ في الاعتبار الحد الاقتصادي للإصابة، بالإضافة إلى أنها تطبق بمعدلات أعلى مـــن الموصـــى باســـتخدامها للتغلب على بعض المشكلات مثل ظهور صفة المقاومـــة دون الـــتقيد بمقدار ما قد يتبقى من هذه المبيدات على المحاصيل الزراعية.

ومن المعروف أن المبيدات بصفة عامة ليس لها سمية على الكائنات الحيـــة المســـتهدفة فقـــط ولكن لها أيضا تأثير على بعض الكائنات الحية الأخـــرى والغيـــر مســـتهدفة أصـــلا وهى مـــا نطـــلق عـــليها nontarget organisms ولذلـــك يجب علينا الاهتمام باستخدام المبيدات الاختيارية أو العالية التخصص في مجال المكافحة وهذا ما يهتم به علماء الســـمية، وكذلـــك نـــتيجة أن المبيدات تشكل خطورة كبيرة جدا على صحة

الإنسان فقد جاء الاهتمام بدراسة سميتها على الإنسان وعلى حيواناته وأصبح دراسة سمية المبيدات وآثارها الجانبية فرعا هاما من فروع علم المبيدات.

وقد حاولت جاهدا أن أضع في هذا الكتاب صورة مختصرة لمفهوم سمية المبيدات وكيفية وصولها إلى الإنسان وكيف يتعامل معها الجسم بحواجزه الخارجية والداخلية ليحول دون وصول المادة السامة إلى مكان إحداث الأثر السام وذلك بالتعامل مع هذه المواد السامة من خلال النظم الأنزيمية المختلفة، كما تناولت أهم العوامل التي تؤثر على العمليات الميتابوليزمية المختلفة، وكذلك حركية المبيدات داخل الجسم منذ وصولها إلى تيار الدم وحتى خروجها من الجسم، وقد تم توضيح أهم المصطلحات العلمية في مجال سمية المبيدات لكي يستفيد الطالب الجامعي أو الدارس في هذا المجال وحتى يتمكن من الإطلاع على المراجع الأجنبية بعد فهم هذه المصطلحات فهما جيدا وبأسلوب ميسر.

وفقنا الله جميعا لما فيه الخير والحمد لله رب العالمين ،،،،

دكتور/ أحمد خميس محمد سلامة
أستاذ كيمياء وسمية المبيدات
كلية الزراعة ــ جامعة الإسكندرية
فبراير ٢٠٠٢

إهــــــــــداء

إلى والدي ووالدتي يرحمهما الله

إلى زوجتي العزيزة وأبنائي الأعـــــزاء محـــمـــد ومهـــاب

إلى أساتذتي الأفاضل وزملائي الأعزاء بكلية الزراعة - جامعة الإسكندرية

إلى كل من علمني حرفا وأضاء لي الطريق

الى كل أبناء بلدي الحبيبة مصر

الباب الأول

سمية المبيدات

Toxicity of pesticides

١-١- مقدمة

تهدف دراسة سمية المبيدات إلى حماية الإنسان والبيئة التي يعيش فيها من التأثيرات الضارة الناتجة عن استخدام تلك المبيدات وذلك بتطوير واكتشاف أفضل المبيدات التي يكون لها تأثير سام اختياري على الآفة المراد مكافحتها دون التأثير على الإنسان وحيواناته المزرعية وكذلك عن طريق عمليات ترشيد استخدام المبيدات مع التأكيد على استخدام المبيدات عند الضرورة القصوى فقط وخاصة عندما تصل الكثافة العددية للآفة المطلوب مكافحتها إلى الحد الحرج الاقتصادي وكذلك الاهتمام بعمليات المكافحة المتكاملة وتشجيع جميع الطرق الممكنة للحد من أضرار الآفات مثل الاعتماد على المكافحة البيولوجية عن طريق استخدام الطفيليات والمفترسات ومستحضرات البكتريا الممرضة وهي ما يطلق عليها المبيدات الحيوية والاهتمام بالمكافحة الطبيعية والميكانيكية وغيرها وبهذه الطرق يمكننا التقليل من استخدام المبيدات الكيماوية والتي نلقيها في البيئة من حولنا.

ويؤدى استخدام المبيدات بكميات كبيرة إلى تلوث البيئة وذلك لأن متبقيات هذه المبيدات في التربة تكون عالية مما يؤثر على بعض الكائنات الحية الدقيقة التي تعيش في التربة، كما أنه ينتج عن استخدام تلك المبيدات تخلف كميات منها أو من مشتقاتها السامة على المحاصيل الزراعية مما يضر بالمستهلكين وخاصة في حالة المحاصيل التي يؤكل ثمارها أو أوراقها طازجة، وكذلك قد تصل المبيدات إلى مصادر المياه وتلوثها وقد تلوث أيضا الأسماك التي تعيش في الترع والمصارف وفي النهاية يمكن أن

تـــتواجد المبيدات في الهواء ، كما يؤدى استخدام المبيدات الحشرية إلى قتل الأعـــداء الحيوية لبعض الحشرات الموجودة والتي لم تكن تمثل أي مشكلة لأنهـــا كـــانت بأعداد قليلة وتتغذى عليها تلك الأعداء الحيوية، ولكن عند قتل المـــبيدات لهـــذه الأعداء الحيوية فإن الحشرات ذات الأعداد القليلة تزايدت وأصـــبحت هـــي نفســـها تمـــثل مشكلة للنبات وتحولت إلى آفة وبذلك يكون اســـتخدام المـــبيدات تسبب في ظهور آفات جديدة لم تكن موجودة من قبل في المناطق التي استخدمت فيها تلك المبيدات بسبب قتل أعداءها الحيوية، وكذلـــك يؤدى تكرار استخدام المبيدات وبنفس المعدلات إلى ظهور سلالات حشرية أو أكاروسية أو فطرية مقاومة لفعل هذه المبيدات.

١-٢- علم السمية Toxicology

هـــو الفـــرع من العلوم الذي يتعامل مع أي مادة تسبب تأثير ضار لـــلكائن الحي ويطلق على مثل هذه المواد Toxicants، وتعتبر أي مادة سما poison إذا ســـببت تأثيـــرا ضارا لكائن حي اقتصادي ويكون تركيز هذه المـــادة هـــو العامل المحدد والرئيسي لإحداث الأثر السام. وهناك العديد من الجوانـــب التي يهتم بها علم السمية التطبيقي Applied Toxicology نذكر منها ما يلي:

١- الاهتمام بعمليات تشخيص حالات التسمم المختلفة في الإنسان الناتجة عن التعرض لمادة كيماوية معينة ثم تحديد أفضل الطرق المناسبة لعلاج هذه الحالات ويطلق على هذا الجانب Clinical Toxicology

٢- الاهـــتمام بتشخيص وعلاج التسمم في الحيوان الناتجة عن تناول أعلاف مـــلوثة أو نـــباتات مرشوشـــة بالمـــبيدات أو حتى نباتات سامة بطبيعتها وخاصة الحيوانات المزرعية livestock ورفقائها companion animals ولكـــنه لا يشـــمل ذلك الاهتمام الأنواع الوحشية feral species، وأهم موضـــوع فـــي هـــذا الاتجـــاه هو دراسة إمكانية انتقال المادة السامة إلى

الإنسان عن طريق أكل اللحوم والأسماك والألبان والبيض والمواد الغذائية الاخرى الملوثة ويطلق على هذا الجانب Veterinary Toxicology

٣- الكشف عن التركيب الكيماوي لتلك المواد السامة وتقديرها كميا في عينات الدم والبول والدهن المأخوذة من الشخص المسمم باستخدام أجهزة التحليل الدقيقة ويطلق على هذا الاتجاه Forensic Toxicology

٤- الاهتمام بدراسة انتقال المواد السامة إلى مكونات البيئة المختلفة و تتبع حركيتها في البيئة وكذلك إمكانية دخولها مع السلسلة الغذائية وتأثير ذلك على الأفراد والعشائر ويطلق على هذا الاتجاه Environmental Toxicology

٥- الاهتمام بوضع قوانين محددة للتعامل مع الكيماويات الصناعية لأن عدد كبير جدا من العمال المشتغلين بهذه المواد يمكن أن يتعرضوا لها، ويقوم بهذا العمل جهة متخصصة من المهتمين بالبيئة وخاصة في المصانع لحماية العمال ويسمى هذا الاتجاه Industrial Toxicology

ويهتم علم سمية المبيدات Pesticide Toxicology بدراسة الآثار الضارة للمبيدات على الكائنات الحية وفى مقدمتها الإنسان كما يهتم أيضا بدراسة التأثيرات البيوكيماوية والتحولات الميتابوليزمية للمبيدات وتداخلها مع وظائف الأعضاء والأنسجة وجدر الخلايا والأغشية المختلفة.

وينقسم علم السمية إلى ثلاثة أقسام رئيسية هى:

القسم الأول: Environmental Toxicology

ويهتم هذا القسم بدراسة تأثير متبقيات المواد السامة على الصحة العامة في الإنسان حيث يتم رصد وتقدير مستوى التلوث بهذه المواد السامة بصفة دورية لمعرفة الاتجاه العام لها وكذلك قياس الميل التراكمي لهذه الملوثات في مكونات البيئة مثل الماء والهواء والتربة والنبات.

القسم الثاني: Economic Toxicology

ويهتم بتطوير المواد الكيماوية مثل الأدوية والمبيدات والأسمدة الكيماوية ومنظمات النمو والمواد الأخرى مثل مكسبات الطعم والرائحة واللون وذلك لمحاولة تقليل الآثار الضارة الناتجة عن استخدام مثل هذه المواد على الصحة العامة.

القسم الثالث: Forensic Toxicology

ويهتم بتشخيص حالات التسمم الناتجة عن تداول المبيدات والعقاقير والمركبات السامة الأخرى واستنباط طرق علاجها مثل استخدام الجرعات المضادة لفعل هذه المواد والتي تسمى ترياق السموم antidotes

ويتوقف تأثير المادة السامة على العديد من العوامل منها :

١ - كمية أو تركيز المادة السامة Toxicant dose

والمقصود بهذا المفهوم الجرعة التي تصل إلى الكائن الحي، فقد تكون المادة سامة بجرعة معينة وفى نفس الوقت تكون نفس المادة غير سامة إذا أعطيت بجرعة أقل وبين هاتين القيمتين يوجد مدى من التأثير السام يمكن حصره بين ما يسمى بالسمية الحادة والسمية المزمنة ، فمثلا الأسبرين Aspirin وهو عبارة عن acetylsalicylic acid فهو نسبيا آمن جدا عند استخدامه بالجرعات الموصى بها ويتعاطاه ملايين البشر ولكنه في نفس الوقت إذا استخدم لفترات طويلة Chronic use يكون له تأثير ضار بالغشاء المخاطي للمعدة Gastric mucosa كما أن له تأثير قاتل إذا أخذت منه جرعات عالية تتراوح بين ٢و. إلى ٥و. جرام / كجم من وزن الجسم وتوجد نسبة عالية من الوفيات في الأطفال بسبب التسمم بالأسبرين، وكذلك يتضح أهمية الجرعة للمادة السامة في حالة المعادن الضرورية والتي يتناولها الإنسان ضمن مكونات غذائه مثل الحديد والنحاس والماغنسيوم والمنجنيز وغيرها، وهذه المعادن يمكن أن تعطى

بجـــرعات ضـــئيلة كعـــلاج لبعض الحالات المرضية في الإنسان ولكن لو زادت جرعـــتها فإنها تؤدى إلى التسمم، وكذلك في حالة الفيتامينات يجب أن تعطى بجرعة معينة ولفترة محددة حتى لا تسبب ضررا للإنسان.

٢- نوعية الكائن الحى Quantitative biological aspect

ويعـــنى هذا المفهوم نوع الكائن الحي الذي تجرى عليه اختبارات السمية لمادة ما، فقد تكون المادة سامة لنوع معين ولكنها غير سامة لنوع آخـــر أو أنها تكون سامة لعضو أو نسيج معين داخل جسم كائن حي معين ولكـــنها ليســـت ســـامة لنفس العضو في كائن حي آخر، فمثلا رابع كلوريد الكـــربون له تأثير سام على الكبد أي أنه يعتبر hepato toxicant في أنـــواع عديـــدة مـــن الكائنات الحية ولكنه نسبيا ليس له تأثير على الكبد في بعض الدواجن مثل الأرانب.

٣- استخدام المواد المنشطة لفعل المادة السامة Synergists

قـــد تكون المادة لها سمية ضئيلة أو ليست سامة بمفردها ولكن عند خـــلطها مـــع مـــادة أخـــرى تـــزداد ســـميتها، فمـــثلا نجـــد أن مـــركب butoxide piperonyl لـــه ســـمية ضئيلة على الثدييات والحشرات عندما يعـــطى مـــنفردا ولكـــنه عند خلطه مع بعض المبيدات الفوسفورية فإنه يثبط الأنزيمات المحللة للمبيد الفسفوري وبذلك يظل المبيد فعال داخل الكائن الحي وتـــزداد الســـمية جدا نتيجة لهذا الفعل ولذلك تسمى مثل هذه المواد منشطات لفعل المواد السامة أي أن لها synergetic action.

٤- طريقة دخول المادة السامة جسم الكائن الحي Mode of entry

تختـــلف ســـمية مبيد معين علي حسب اختلاف طريقة دخول المبيد جسم الكائن الحى mode of entry حيث توجد ثلاثة طرق رئيسية لدخول المادة السامة إلى الجسم وهى:

أ- خلال القناة الهضمية alimentary canal

وذلك عن طريق البلع ingestion حيث تدخل المادة السامة إلى القناة الهضـمية فـي الإنسـان مع الغذاء الملوث بالمبيدات كما هو الحال بالنسبة للخضـراوات المـلوثة أو التي عليها متبقيات من المبيدات متخلفة بعد الرش قـبل جمعها وطرحها في الأسواق، أو تناول أي أغذية أخرى طازجة أو مصـنعة ومـلوثة بالمبيدات. ولإجراء دراسات على هذه الطريقة فان المادة السامة تعطى لحيوانات التجارب عن طريق الفم (per oral or per os (po حيـث تـذاب المادة السامة في الماء أو في زيت الخضراوات أو في زيت الذرة على حسب ذائبية المادة السامة وتقدم مباشرة للحيوان خلال المريء esophagus أو المعـدة stomach وذلـك باستخدام إبرة معدنية ملتوية ونهايتها مستديرة تسمى curved needle-like tube with spherical ball.

ب- خلال الرئتين lung

وذلـك عن طريق الاستنشاق inhalation حيث تصل المادة السامة إلى الإنسـان عـن طريق الرئتين أثناء عملية التنفس حيث يستنشقها الإنسان أثـناء تـداول المبيدات سواء خلال عمليات تجهيزها في المصانع أو خلال عمـليات تطـبيقها حقـليا وخاصة المبيدات التي لها ضغط بخاري مرتفع ، ولإجـراء دراسـات على هذه الطريقة في حيوانات التجارب فانه يتم وضع الحيـوان في غرفة تسمى gas chamber يدفع من خلالها المبيد من خلال أنابيب معينة مجهزة لذلك وفيها يتعرض الحيوان للمبيد عن طريق الاستنشاق لفـترة معينة على حسب الغرض من الدراسة، ويمكن وضع قناع أو mask على أنف وفم الحيوان ويدفع المبيد من خلال هذا القناع.

جـ- عن طريق الجلد dermal

تدخـل المبيدات أيضا جسم الإنسان في حالة وقوع المبيد على الجلد مـثل اليديـن أو الوجـه أو جزء في جسم الإنسان أثناء عمليات التداول في

المصـــنع أو فـــي الحقـــل، ولإجراء دراسات على هذه الطريقة في حيوانات الـــتجارب فـــان المـــبيد يوضع على جلد الحيوان في صورة patch ويترك لفـــترة معيـــنة عـــلى الجـــلد ثم يتم بعد ذلك تقدير كمية المبيد المتبقية خارج الجسم.

وتوجـــد طـــرق أخرى مثل عملية حقن المبيد بواسطة إبرة معدنية حـــادة للـــتأكد مـــن دخـــول المـــادة السامة، ويتم الحقن خلال الوريـــد Intravenous injection (IV) أوخـــلال الـــبطن Intraperitoneal injection (IP) أوخلال العضلات Intramuscular injection (IM) أوتحـــت الجلد subcutaneous injection (SC) وهنا نجد أن السمية لنفس المبيد وبنفس الجرعة على نفس الكائن الحي تختلف باختلاف طريقة أو مكـــان الحقـــن وذلك بسبب وجود اختلافات في سرعة امتصاص المبيد ووصـــوله مـــع الـــدم إلى مكان إحداث الفعل السام على حسب مكان الحقن وبصـــفة عامـــة قـــد تختلف السمية لنفس المبيد باختلاف طريقة التطبيق إلى درجة تصل إلى عشرة أضعاف.

١-٣- أقسام المواد الكيماوية المختلفة
Chemical Use Classes

أولا: الكيماويات الزراعية Agricultural Chemicals

ومـــنها المـــبيدات المستخدمة في مكافحة الحشرات والأكاروسات والفطـــريات والـــنيماتودا والأعشاب والقواقع والقوارض، وكذلك الأسمدة والمخصبات الزراعية والهرمونات التي تضاف إلى أشجار الفاكهة وغيرها.

ثانيا: المواد التي تضاف إلى الأغذية Food Additives

وهذه المواد تضاف إلى الأغذية كمواد حافظة أو منكهة أو ملونة أو غير ذلك ويهتم هنا علماء السمية بدراسة تأثيراتها السامة على الإنسان حيث

أن معظـم هـذه المـواد غير مصرح بها لما لها من تأثيرات سامة على الجسم.

ثالثا: الأدوية Clinical Drugs

وهـذه المواد تستخدم لأغراض علاجية ولكن التأثيرات الجانبية لها هـي التي تهم علماء السمية ولذلك يتم دراسة تأثير هذه العقاقير على ضغط الدم ومكوناته وكذلك تأثيرها على أعضاء ووظائف الجسم.

رابعا: العقاقير الأخرى Drugs of Abuse

وهى عقاقيـر غير مصرح باستخدامها illegal ولكن بعضها له تأثير علاجـي ناجح إذا استخدم بطريقة صحيحة وذلك في علاج بعض الأمراض النفسية، ولكن عند استخدامه بطريقة خاطئة تؤدى إلى مشاكل الإدمان وتدمير جسم الإنسان وخاصة جهازه العصبى.

خامسا: مواد كيماوية مصنعة لأغراض متعددة Industrial Chemicals

وهى مواد مصنعة كمستلزمات بشرية لأغراض عديدة مثل البويات والصـبغات والألـوان ومساحيق التجميل وغيرها ويهتم علماء السمية هنا بدراسـة سـمية هذه المواد الكيماوية المصنعة لمعرفة هل هذه المواد لها تأثير ضار بصحة الإنسان وما هو مقدار هذا الضرر.

سادسا: المواد الطبيعية Naturally Occurring Substances

وهذه المواد تستخرج من مصادر طبيعية مثل النباتات والأعشاب أو الحشـرات وغيرها أو أن هذه المواد تفرز بصورة طبيعية من هذه المصادر المختـلفة، وهذه المواد بعضها مفيد ويستخدم في عمليات تطبيقية أو تصنيعية مفيدة للإنسان ولكن البعض الآخر له تأثير سام جدا على الإنسان مثل إفراز مـواد يطلق عليها السموم النباتية مثل Aflatoxins, fusaric acid, and zearalenone وغيرها من المواد الأخرى.

سابعا: نواتج عمليات الاحتراق Combustion Products

وهى المـــواد الناتجة عن حرق الغابات والوقود والمخلفات الصناعية الأخـــرى الناتجة عن المصانع وعمليات التعدين واستخراج البترول وتنقيته، وهـــذه المـــواد والتي تكون غالبا عبارة عن غازات لها تأثير سام وضار جدا عـــلى الإنســـان والبيـــئة التي يعيش فيها وأصبح الآن العالم كله يعانى من مشاكل زيادة نسبة غاز أول أكسيد الكربون والذي أدى بدوره إلى رفع درجة حـــرارة كوكـــب الأرض بســـبب التغير في الاتزان بين امتصاص وانعكاس ضـــوء الشمس في الغلاف الجوى، حيث أنه بعد انعكاس أشعة الشمس على سطح الأرض والمحيطات يعود قسم منها إلى الفضاء مرة أخرى ولكن وجود غاز أول أكسيد الكربون يقف عقبة في طريق عودة أشعة الشمس إلى الفضاء وعـــلى ذلـــك لو زاد تركيز أول أكسيد الكربون فإنه يعوق عودة المزيد من أشـــعة الشمس إلى الفضاء ويتمسك بها فتزداد كمية الطاقة المتبقية في الجو وبذلك ترتفع درجة حرارة كوكب الأرض.

١-٣-١- التأثيرات السامة للمواد الكيماوية

بصـــفة عامة يتم دراسة التأثيرات السامة للمواد الكيماوية المختلفة من عدة أوجه منها:

أ- السمية البيوكيماوية Biochemical Toxicity

وفى هـــذا الاتجـــاه يـــتم دراسة تأثير المادة السامة على المستويات الـــبيوكيماوية والجزيـــئية مثل تأثيرها على الأنزيمات المختلفة والهرمونات وكذلـــك تأثيرها على مكونات الدم المختلفة مثل كرات الدم الحمراء والبيضاء والصفائح الدموية والهيموجلوبين، وأخيرا تداخل المادة السامة أو مشتقاتها مع الجزيئات الكبيرة مثل البروتينات وغيرها.

ب- ظهور بؤر سرطانية Carcinogenicity

ويهـــتم بـــالمواد الكيماوية والبيوكيماوية التي تؤثر على نمو الخلايا وتكاثـــرها أي الـــزيادة الحجميـــة والعدديـــة للخلايا مما يؤدى إلى ظهور السرطانات.

جـــ- ظهور تشوهات للأجنة Teratogenicity

ويهتم بالمواد الكيماوية والبيوكيماوية التي تؤثر على عمليات التطور فـــي الأجـــنة خلال فترات الحمل مما يؤدى إلى ظهور حالات تشوهات في الأجنة.

د- ظهور طفرات في الأجنة Mutagenicity

و يهـــتم بدراسة التأثيرات السامة للمركبات الكيماوية على الجينات وتشوهاتها مما يؤدى إلى إحداث طفرة جينية.

هـــ- تسمم للأعضاء المختلفة في الجسم Organ Toxicity

وهـــنا نهتم بدراسة التأثيرات الضارة للمواد السامة على وظائف الأعضـــاء المختـــلفة فـــي الجسم مثل دراسة التأثير السام على الجهاز العصـــبي وتسمى هذه التأثيرات neurotoxicity ودراسة التأثير السام على وظائف الكلية وتسمى هذه التأثيرات nephrotoxicity ودراسة التأثير السام للمواد على وظائف الكبد وتسمى هذه التأثيرات hepatotoxicity

١-٣-٢- أنواع التأثيرات السامة للمبيدات :

تختـــلف الـــتأثيرات السامة للمبيدات على حسب الفترة بين التعرض للمبيد وبداية ظهور أعراض التسمم، ولا يقصد بأعراض التسمم حدوث موت الكـــائن الحي فقط ولكن كل تغير أو تحول غير طبيعي في المظهر والسلوك والوظـــائف والـــتركيب يطرأ على الكائن الحي بعد التعرض للمبيد يعتبر مظهر من مظاهر التسمم. وتنقسم التأثيرات السامة للمبيدات إلى ما يلي:

أ- السمية الحادة Acute Toxicity

وفى هـذه الحالـة يظهـر التأثير السام بعد التعرض للمبيد مباشرة وبعـد فـترة قصيرة تتراوح بين دقائق إلى أيام قليلة ومن بين أعراض ومظاهـر التسـمم الحـاد زيادة إفراز العرق وزيادة معدلات نبض القلب وحـدوث رعشة أو إرتجا فات في الجسم ثم حدوث شلل في الأطراف وقد يحـدث بعـد ذلك الموت، ومن المعتاد أن تظهر أعراض التسمم الحاد عقب التعرض إلى جرعة واحدة من المبيد.

ب- السمية النصف مزمنة Sub-Chronic Toxicity

وفى هـذه الحالة يظهر التأثير السام بعد التعرض للمبيد بفترة تصل إلى حوالـي ثلاثـة شهور وتسمى الدراسات التي تجرى في هذه الحالة Short-term Toxicity

جـ- السمية المزمنة Chronic Toxicity

وفى هـذه الحالة يظهر التأثير السام للمبيد بعد فترة طويلة نسبيا من الـتعرض المسـتمر وهـذه الفـترة تتراوح بين ثلاثة شهور وتصل إلى سـنوات، أي طوال فترة حياة الكائن الحي ولذلك يشار إلى مثل هذا النوع مـن التسـمم بأنه تسمم مزمن وتسمى الدراسات التي تجرى في هذه الحالة Long-term Toxicity، وهـذه الحالـة مـن التسمم أشد خطورة من الأنواع الأخـرى لأن الـتعرض للمواد المسببة لها يستمر بدون إدراك للمشاكل التي سـوف تحـدث نـتيجة هذا التعرض المستمر. ويتسبب عن السمية المزمنة ظهـور بـؤر سـرطانية Carcinogenic effect (Malignancy) أو ظهور تشـوهات فـي الأجـنة Teratogenic effect (Malformation) أو ظهور طفرات جينية Mutagenic effect (Mutation)

د – السمية العصبية المتأخرة Delayed neurotoxicity

يظهـــر هذا النوع من السمية العصبية عند التعرض لبعض المبيدات الفوســـفورية العضوية ومن هذه المبيدات ما يلى: Mipafox, Leptophos, EPN, DFP, Profenofos, Dichlorvos, Trichlorfon ونجـــد فـــي هذه الحالـــة أنه عقب تعرض الإنسان أو الحيوان لجرعة واحدة أو عدة جرعات قليـــلة مـــتكررة مـــن أحد هذه المركبات فإن أعراض التسمم لا تظهر بعد التعرض مباشرة ولكنها تظهر بعد فترة تصل من أسبوع إلى أسبوعين ولا يـــبدو على الكائن المتعرض أي مظاهر تغير أو تحول قبل مرور هذه الفترة ثم تبدأ تظهر الأعراض والتي تكون على عدة مراحل أولها ضعف الأطراف ثم العرج وعدم الاتزان ثم عدم القدرة على بلع الغذاء وأخيرا الشلل والموت. وهناك دراسات عديدة أجريت لبحث إمكانية ظهور السمية العصبية المتأخرة للمركـــبات السابق ذكرها على حيوانات التجارب المختلفة، وقد وجد أن عدد كـــبير من هذه الحيوانات حساس sensitive للسمية العصبية المتأخرة، ومن بيـــن هذه الحيوانات hen, cow, buffalo, sheep, duck, monkey, pig, horse, dog, cat وعـــلى الجانب الآخر وجد بعض الحيوانات غير حساسة insensitive للسمية العصبية المتأخرة وكان من بينها rat, rabbit, mouse, guinea pig, quail وبين كل من هاتين المجموعتين تختلف درجة الحساسية أو عـــدم الحساسية، ولكن بصفة عامة يعتبر الدجاج hen من أهم الحيوانات الحساســـة للســـمية العصبية. وقد ظهرت أعراض السمية العصبية المتأخرة على الإنسان عندما تعرض لهذه المبيدات أثناء تداولها في المصنع أو تطبيقها مما يوضح أن الإنسان أيضا كائن حساس جدا لهذا النوع من السمية.

وفى الحقيقـــة يجب ألا نغفل الجرعات الضئيلة من المبيدات والتي لا تظهر تأثيرا ساما واضحا والتي يطلق عليها الجرعات الأقل من السامة أو الأقـــل مـــن المميتة Sub-toxic or Sub-lethal doses وهذه الجرعات لها

أهميـــة كبيرة وذلك عند استمرار التعرض لها خاصة في حالة المبيدات التي تميـــل إلى الـــتراكم والاخـــتزان داخل الجسم كما هو الحال بالنسبة للمبيدات الهيدروكـــربونية المكـــلورة والتي تختزن في الأنسجة الدهنية لفترات طويلة جدا.

١-٣-٣- تقييم خطورة المبيدات Risk assessment

إن عملية تقييم الخطورة عند استخدام مركب كيماوي معين تتم بعمل موازنـــة بين الضرر الناتج عن استخدام هذا المركب والفوائد التي تعود علينا مـــن اســـتخدامه.وقـــد قـــامت أكاديميـــة العـــلوم ومجـــلس البحث القومي Academy of Sciences/National Research Council بوضـــع خطـــوات لـــتقييم وإدارة عمـــلية المخاطرة باستخدام مبيد ما. وتتلخص هذه الخطوات في أربعة مكونات رئيسية لعملية التقييم وهى:

١. تصنيف الضرر hazard identification
٢. تقدير الجرعة والاستجابة لها dose-response evaluation
٣. تقييم التعرض exposure assessment
٤. أشكال الخطورة risk characterization

ثم يتم بعد ذلك عمل risk management وفيها يتم أخذ قرار يتوقف على الضرر الناجم كما يؤخذ أيضا في الاعتبار عوامل أخرى سياسية واجتماعية واقـتصـــادية عـــند أخذ القرار. والهيئات الحكومية التي تقوم بأخذ هذا القرار هي:

Occupational Safety and Health Administration (OSHA)
Food and Drug Administration (FDA)
Environmental Protection Agency (EPA)

١-٤- أقسام المبيدات وأنواعها

نظــرا لتــنوع المبيدات واختلاف تراكيبها الكيماوية وكذلك اختلاف طــرق وصولها للآفة واختلاف تأثيرها السام على الكائنات الحية فقام العلماء بتقسيم المبيدات إلى أقسام عديدة وعلى أسس مختلفة:

١-٤-١- التقسيم على أساس نوع الآفة

أ- مبيدات لمكافحة آفات حيوانية لا فقارية

وتشمل المبيدات التي تستخدم في مكافحة الأكاروسات مثل الكلثين والكلوروبــنزيلات وفى مكافحة الحشرات مثل مبيدات الملاثيون والدايمثويت والســيبرمثرين وغيــرها وفى مكافحــة الــنيماتودا مــثل مبيد أوكسامايل وكــربوفيوران والــنيماكور وفى مكافحــة القواقع مثل مبيد الميتالدهيد وغيرها.

ب- مبيدات لمكافحة آفات حيوانية فقارية

وتشمل مجموعة المبيدات التي تستخدم في مكافحة القوارض ومنها الســموم الحــادة مثل فوسفيد الزنك وأقراص الفوستوكسين والسموم المضادة لتجلط الدم مثل الوارفارين والكيومارين والمبيدات المستخدمة في مكافحة الطيــور مثل الأنثراكينون وكذلك المبيدات المستخدمة في مكافحة الحيوانات البرية كالطعوم السامة.

جـ- مبيدات لمكافحة آفات نباتية

وتشمل مجموعة المبيدات التي تستخدم في مكافحة الفطريات مثل الكربــندازيم والبيــنومايل وفى مكافحــة الحشــائش مــثل البروموكسينيل والجليفوسات وغيرها.

١-٤-٢- التقسيم على أساس طريقة دخول المبيدات جسم الحشرة

أ- سموم معدية Stomach poison

وتقـوم هـذه المجموعـة بقـتل الحشرات بعد ابتلاع المادة السامة وامتصاصـها عـن طريق القناة الهضمية الوسطى، ومعظم هذه المواد تعتبر سـموم بـروتوبلازمية ومـنها مركبات الزرنيخ والفلور، وتستعمل السموم المعديـة فـي مكافحة الحشرات ذات أجزاء الفم القارضة كالخنافس أو ذات أجزاء الفم اللاعقة كالذباب أو الماصة كالفراشات.

ب- سموم بالملامسة Contact poison

وتقـوم هذه المجموعة بقتل الحشرات عن طريق امتصاصها خلال الكيوتكـل، وتخـترق هـذه المبيدات جدار الكيوتكل وتصل إلى دم الحشرة ومعظـم هـذه المـبيدات سـموم عصـبية، ومـنها المبيدات البيرثرويدية pyrethroids ومـبيد DDT وتستعمل هذه المبيدات في مكافحة الحشرات ذات أجزاء الفم الثاقب الماص والقارض.

جـ- سموم تنفسية Respiratory poisons

وهـذه المجموعـة من المواد السامة تدخل الجسم من خلال الثغور التنفسية في الحشرات فالقصبات الهوائية معتمدة على ذوبانها في الدهون ثم تسـبب المـوت ومن أمثلة هذه السموم المدخنات ومنها سيانيد الهيدروجين وبـروميد الميـثيل وأقـراص الفوستوكسـين، إلى جانب عدد من المركبات الفوسـفورية العضوية والكرباماتية والتي تكون المادة الفعالة فيها ذات ضغط بخـاري مـرتفع ويمكنها الانطلاق في صورة بخارية عبر الثغور التنفسية المنتشـرة عـلى جانبي جسم الحشرة ثم تصل إلى مراكز تأثيرها داخل جسم الحشرة، ويجدر الإشارة إلى أن هناك عدد كبير من المبيدات الحديثة يمكنها الدخـول إلى جسـم الحشـرة بكل الطرق المذكورة أي عن طريق المعدة وبالملامسة ومن خلال الثغور التنفسية وذلك في آن واحد.

١-٤-٣- التقسيم على أساس طريقة إحداث التأثير السام

أ- سموم طبيعية Physical poisons

ومـــنها الـــزيوت المعدنية والسليكا جيل، وتحدث الزيوت المعدنية تأثيرها عن طريق سد القصبات الهوائية مما يؤدى إلى موت الحشرات عن طـــريق الخـــنق نـــتيجة أنها تحل محل الهواء، أما السليكا جيل فإنها تحدث الموت عن طريقين الأول إحداث فقد في رطوبة الجسم حيث أنها تتلف جدار الجسم وهو يشبه في ذلك تأثير أكسيد الألومنيوم، والثاني أن السليكا جيل لها خواص مجففة أي أنه مسحوق ماص للماء وهو يشبه في ذلك تأثير الفحم.

ب- سموم عصبية Nerve poisons

وتأثيـــر هذه المواد السامة يكون مصحوبا بذوبانها في المواد الدهنية ثم يحدث تأثيرها السام عن طريق تداخلها وتأثيرها على الجهاز العصبي وإعاقته عن القيام بوظائفه، ومعظم هذه المواد تعتبر سموم بالملامسة ومنها البيرثرينات والمبيدات الفوسفورية والكرباماتية والهيدروكربونية المكلورة.

جـ- سموم بروتوبلازمية Protoplasmic poisons

ومعظمهـــا ســـموم معوية وتؤثر عن طريق الخلايا المبطنة للأمعاء الوسطى وتتميز بأنها ترسب البروتين في بروتوبلازم الخلايا الواقية المبطنة للأمعـــاء الوســـطى، ومـــنها المعـــادن الثقيلة مثل مركبات الزرنيخ والزئبق والنحاس والفلوسليكات والفلوريدات.

د- سموم تنفسية Respiratory poisons

وهى ســـموم للجهاز التنفسي ليس فقط لأنها تدخل عن طريق الجهاز التنفســـي بـــل لأنهـــا أيضـــا تقـــوم بوقـــف التـــنفس الخلوي وتثبيط أنزيم cytochrome oxidase لأنهـــا تـــتحد مع هذا الأنزيم وغيره من الأنزيمات المؤكســـدة المحـــتوية عـــلى أيون الحديديك مما يؤدى إلى إيقاف تأثير هذه الأنزيمات.

هـ- السموم ذات التأثيرات المتعددة

وهـذه المبيدات لها أكثر من تأثير في وقت واحد فقد تكون سموم تنفسـية وعصـبية وبذلـك يكون تأثيرها أكثر فاعلية على الآفة المطلوب مكافحتها.

١-٤-٤- التقسيم على أساس المصدر والتركيب الكيماوي:

أ- مبيدات غير عضوية Inorganic pesticides

وتسـتخرج هذه المبيدات من مصادر غير عضوية وهى عبارة عن أمـلاح غيـر عضـوية وتشـمل مركـبات الزرنيخ مثل أخضر باريس Paris green وزرنيخـات الرصاص وكذلك تشمل مركبات الفلور ومن أهمهـا فلوريد الصوديوم والكريوليت cryolite ولكن نظرا لسهولة ذوبان هـذه المركـبات فـي المـاء وتأثيرها الشديد على النبات وسُميتها العالية للإنسـان والبيـئة ، إلى جـانب ثـباتها العالي وكذلك عدم تخصصها في عمـليات المكافحـة فإنها لم تعد تستخدم في الوقت الحالي ماعدا في حالات نادرة جدا كعمل طعوم سامة أو سموم معدية للحشرات القارضة.

ب- مبيدات طبيعية Naturally occurring organic pesticides

أولاً: الزيوت المعدنية أو البترولية Petroleum or mineral oils

وتمتاز الزيوت بأنها قليلة السمية على الإنسان والحيوان ، كما أن لها قـدرة عالية على تغطية النباتات المعاملة بكفاءة، كما أن الحشرات لم يمكنها أن تظهـر أي مقاومـة ضد الزيوت، ولكن من عيوبها أنها لها تأثير حارق عـلى النـبات أي لهـا phytotoxicity، ومـنها الـزيت الخـام للبـترول petroleum oils أو الـزيوت الـناتجة مـن التقطير التجزيئي للبترول مثل الزيوت البارافينية والكيروسين، وكذلك تستخدم الزيوت القطرانية Tar oils والـناتجة مـن تقطيـر الفحم الحجري ومنها القطران والكريزوت. وتعتبر الزيوت البترولية هي المهمة في مجال مكافحة الحشرات.

ثانياً: مبيدات مستخرجة من النبات Botanical pesticides

توجـد بعض النباتات التي لها أهمية في مجال مكافحة الآفات حيث تستخرج مواد لها نشاط ابادي من أزهار وجذور وأوراق تلك النباتات، ومن أمثلة هذه النباتات:

- **مـادة الـنيكوتين Nicotine** وهـي تسـتخرج مـن أوراق نبات التبغ *Nicotiana tabacum* and *Nicotiana rustica* ومـادة الـنيكوتين الـنقية لا تسـتخدم كمـبيد حشـري إلا بعد معاملتها بحمض الكبريتيك لتحويـلها إلى كبريـتات النيكوتين nicotine sulfate وهذه الأخيرة مادة غير متطايرة كما أنها منخفضة السمية على الثدييات.
- **مـادة البيرثرم pyrethrum** وهي تستخرج من أزهار نبات الكريزانثيمم *Chrysanthemum cinerariaefolium* بعـد تجفيفهـا وطحنها، والبيرثرم عـبارة عـن مخلوط يحتوى في تركيبه على ستة إسترات تتكون من تفاعل حامضـين هما chrysanthemic acid and pyrethric acid مع ثلاثة كحولات هي: pyrethrolone , cinerolone , and jasmolone لتعطى الستة إسترات التالية:

Pyrethrin$_1$	*Pyrethrin*$_2$
Cinerin$_1$	*Cinerin* $_2$
Jasmolin$_1$	*Jasmolin*$_2$

وهـذه الإسترات الستة يطلق عليها البيرثرينات، وهذه المبيدات تعتبر أكثر أمانا للبيئة عند استخدامها لأنها تتميز بكونها غير ثابتة في البيئة وتتحلل بسـرعة إلى مواد غير سامة وذلك بسبب حساسيتها العالية للضوء والحرارة والـرطوبة كما أن سميتها على الثدييات منخفضة ولذلك يمكن استخدامها في مكافحـة الحشرات المنزلية، وكذلك ليس لها سمية نباتية بمقارنتها بالمبيدات الغير عضوية أو الزيوت.

- مـــادة الروتينون **Rotenone** وهي تستخرج من جذور نبات الدريس، والروتينون أكثر تحللا في البيئة من البيرثرم والنيكوتين.

جـ- مبيدات عضوية مصنعة Synthetic organic pesticides

١ - المبيدات الهيدروكربونية المكلورة Chlorinated hydrocarbons

تضـــم هـــذه المجموعـــة عدد كبير من المبيدات تشترك جميعها في احـــتوائها عـــلى الكلور والهيدروجين والكربون، وبدأ استخدام هذه المبيدات خـــلال الحرب العالمية الثانية حيث أكتشف Paul Muller في عام ١٩٣٩ أن مـــركب الـــ DDT له نشاط إبادى حشري على الرغم من أن هذا المركب موجـــود منذ عام ١٨٧٤ بعد أن قام بتحضيره العالم Zeidler ولكن نشاطه كمبيد حشري لم يعرف حتى الحرب العالمية الثانية بعد انتشار الأمراض بين الجـــنود بســـبب الحشرات الناقلة لها ، وفى ذلك الوقت كان اكتشاف النشاط الإبادي لهذا المركب بمثابة ثورة علمية كبيرة.

وتـــتميز المركـــبات الهيدروكربونية المكلورة بثباتها العالي في البيئة وتحمـــلها للظروف البيئية المختلفة ولذلك تظل في التربة فترة طويلة تفيد في المعـــاملات الوقائيـــة والعلاجية ولكن من أهم عيوبها أنها تعتبر من أخطر مـــلوثات البيئة نظرا لهذا الثبات العالي جدا ، كما أن هذه المبيدات لها ذائبية عاليـــة جـــدا فـــي الأنســـجة الدهـــنية حيـــث أن قيمة معامل التوزيع لها partition coefficient عالي مما ساعد على تراكمها في دهون الحيوانات الـــزراعية وفى ألـــبانها وكذلك تراكمها في دهون الأسماك وتم انتقالها عبر السلســـلة الغذائيـــة إلى الإنســـان كما وجد أن تكرار استخدام هذا النوع من المـــبيدات أدى إلى مشـــكلة ظهـــور صـــفة المقاومة في الحشرات لفعل هذه المـــبيدات، ومعدل تراكم هذه المبيدات في الجسم يتأثر بجرعة المبيد ومعدل التعرض له، فنجد أنه في حالة التعرض المزمن لها فإن تراكمها في الأنسجة

الدهـــنية يصل إلى حالة الاتزان مع البلازما وسوائل الجسم الأخرى، وهكذا نجد أن كمية المبيد المخزنة في هذه الأنسجة لا تساهم في عملية السمية لأنها مخزنة بعيدا عن مكان إحداث الأثر السام ولكنها في نفس الوقت تعتبر خطرا كامـــنا لأنها موجودة داخل النسيج الدهني والذي يعتبر مستودع repository لهـــذه المـــادة السامة حيث يمكن أن يتحرك المبيد من هذا المستودع إلى الدم وســـوائل الجســـم وذلـــك عندما يقل تركيزه في هذه السوائل نتيجة عمليات الميتابوليزم المختلفة وعمليات الإخراج.

وتنقسم المركبات الهيدروكربونية المكلورة إلى ثلاثة مجاميع هى:

١. مجموعة DDT ومنها المبيدات التالية: DDT, methoxychlor, DDD
٢. مجموعة اللندين والهكسانات الحلقية lindane & cyclohexane
٣. مجموعة السيكلودايين ومنها المبيدات التالية:
aldrin, chlordane, heptachlor

ويوضـــح جـــدول (١-١) الجـــرعات المميـــتة مـــن المـــبيدات الهيدروكـــربونية المكـــلورة والـــتي يمكنها أن تسبب موت فوري للحيوان والإنســـان، كمـــا يتضح أن مركبات السيكلودايين أكثر سمية بالنسبة للثدييات بيـــنما تعتبر مجموعة الـــ DDT ومشتقاته أقل سمية حادة على الثدييات كما أن DDT ومشـــتقاته يعتبر غير سام نسبيا عند التعرض له عن طريق الجلد أو الاستنشـــاق بعكس مركبات السيكلودايين التي تعتبر سامة بأى طريقة من طرق التعرض، وقد وجد أن العمال القائمين برش مبيد الـــ DDT لم يظهر عـــليهم أي أعـــراض تســـمم بينما في حالة رش الـــ Dieldrin فإن حوالي ٢٠ - ٣٠ % من العمال ظهرت عليهم أعراض تسمم حادة.

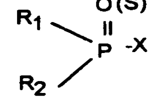
جدول (١-١): السمية الحادة لبعض المبيدات الهيدروكربونية المكلورة
Table (1-1): Acute toxicity of chlorinated hydrocarbons

Insecticide	Rat-oral LD_{50} mg/kg	Rat-dermal LD_{50} mg/kg	Human-lowest LD_{50} mg/kg
DDT	113	2500	50
DDD	113	-	500
DMC	500	-	500
Dicofol	575	1000	500
Chlorobenzylate	700	-	500
ethoxychlor	5000	-	6430
Lindane	88	500	180
Endrin	3	15	5
Telodrin	5	5	5
Isodrin	7	23	5
Endosulfan	18	74	50
Heptachlor	40	195	50
Dieldrin	46	60	5
Toxaphene	60	780	40
Aldrin	67	98	1.25
Strobane	200	-	50
Chlordane	283	700	40

The lowest reported dose introduced by any route other than inhalation over any given period of time which resulted in death.

٢- المبيدات الفوسفورية Organophosphorus pesticides

انتشرت المبيدات العضوية الفوسفورية بدرجة كبيرة وأصبحت تمثل نسبة كبيرة من المبيدات الحشرية كبديل للمبيدات الهيدروكربونية المكلورة التي سببت العديد من المشكلات الخاصة بتلوث البيئة بسبب ثباتها العالي كما ذكرنا من قبل، وأول من اكتشف المبيدات الفوسفورية هو العالم الألماني Schrader في عام ١٩٤٧، وتتميز هذه المبيدات بأنها أشد تأثيرا على الحشرات من الهيدروكربونات المكلورة كما أنها لا تتخزن في الأنسجة الدهنية بالإضافة إلى أن ثباتها غير عالي نسبيا وبذلك يسهل على الجسم التخلص منها بعمليات الميتابوليزم. والرمز العام للمبيدات الفوسفورية العضوية يمكن تمثيله بالشكل الآتي:



حيث R_1 ، R_2 تكون مجموعة methoxy $-CH_3O$ or ethoxy $-C_2H_5O$
وتكـــون X عـــبارة عـــن المجموعة المهاجرة أو التاركة leaving group
وعـــادة تكـــون هـــذه المجموعة حامضية وتترك المركب إذا تعرض لوسط قلوي.

والمـــبيدات الفوســـفورية عـــبارة عن إسترات لحامض الفوسفوريك ومشـــتقاته، فمـــثلا مـــبيد الباراثيون عبارة عن إستر لحمض الثيوفوسفوريك ويحضر كالآتي:

$$\underset{\text{Thiophosphoric acid}}{(HO)_2P(=S)-OH} + \underset{\text{Ethanol}}{2\,C_2H_5OH} + HO-C_6H_4-NO_2 \longrightarrow \underset{\text{Parathion}}{(C_2H_5O)_2P(=S)-O-C_6H_4-NO_2}$$

ويمكـــن تقســـيم المبيدات الفوسفورية إلى ستة مجاميع رئيسية على أساس عدد الذرات المرتبطة بالفوسفور كما يلي:

- الفوسفات والبيروفوسفات Phosphates and pyrophosphates

وتمـــتاز هذه المجموعة بسرعة فاعليتها ضد مختلف الحشرات إلى جـــانب ســـرعة تحللها بعد استخدامها حقليا ولكن سميتها عالية على الثدييات ومن أمثلتها gardona , phosphamidon, azodrin

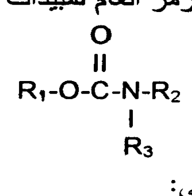
- الفوسفونات Phosphonates ومنها الـــ phosvel , trichlorfon
- الثيونوفوســـفات Phosphorothionate ومـــن أمثلـــتها مـــبيدات parathion, methyl parathion, sumithion, diazinone

- الثيولوفوسفات Phosphorothiolate وتتميز هذه المجموعة بأنها جهازيــة وتتحول بعد نفاذها داخل النبات إلى مركبات أشد في السمية مثل السلفوكسيد والسلفون ومن أمثلتها مبيدات systox , metasystox
- الدايثيوفوسفات Phosphorodithioate، وتتميز مركبات هذه المجموعة بانخفاض سميتها على الثدييات، ومن أمثلتها الـ malathion , dimethoate, ekatin
- الأميدوفوسفات Phosphoroamidate ومن أمثلتها مبيد Scharadan

٣- المبيدات الكرباماتية Carbamate pesticides

وهذه المبيدات عبارة عن مشتقات لحامض الكارباميك carbamic acid وتركيبه الكيماوي هو NH_2COOH وهذه المبيدات تحمل صفات الإسترات والأميدات وتتحلل في الوسط الحامضي والقلوي، وعلى الجانب الآخر فإن هذه المبيدات لها فاعلية ضد الكثير من الآفات المختلفة فمنها ما هو فعال ضد الحشرات ومنها ما هو فعال ضد العناكب والقواقع والفطريات.

وتمتاز المبيدات الكرباماتية عن المبيدات الفوسفورية بانخفاض سميتها على الثدييات وذلك لسهولة تحطيمها في الجسم وبالتالي يسهل التخلص منها مع البول والبراز، كما أنها تتميز على المبيدات الهيدروكربونية المكلورة بأنها تتحلل بسرعة في البيئة أي أن ثباتها منخفض ولا تتراكم في البيئة أو الأنسجة الدهنية. والرمز العام لمبيدات الكربامات هو:



وتنقسم المبيدات الكرباماتية إلى:

- مجموعة المبيدات التي تحتوى على N,N-dimethyl carbamate

ومنها المبيدات التالية: Dimetan , Pyrolan , Isolan , Pirimicarb

- مركبات الفينيل كرباماتPhenyl carbamate

ومـــنها المبيدات التالية: Aminocarb , Methiocarb , Mexacarbate , Propoxur

- مركبات الأوكسيم كارباماتOxime carbamate

ومنها المبيدات التالية: Aldicarb , Methomyl

٤- المبيدات البيرثرويدية المصنعة Synthetic pyrethroids

كـــان نـــتيجة ارتفـــاع تكاليف إنتاج البيرثرم من أزهار الكريزانثيمم وكذلـــك مشـــكلة عدم ثبات البيرثرينات الطبيعية ضوئيا - مما جعل تطبيقها مقصـــورا على الاستخدامات المنزلية فقط - أن أجرى العديد من المحاولات لتصـــنيع مركـــبات كيماوية مشابهة للبيرثرينات وتكون أقل في التكاليف ولها ثبات ضوئي يمكنها من التطبيق الحقلي مع الاحتفاظ بنفس المميزات الخاصة بالبيرثريـــنات الطبيعية من ناحية إنخفاض سميتها للإنسان والحيوان وقدرتها على إعطاء الصدمة العصبية للحشرات.

وكـــان أول مركب تم تحضيره هو "الأليثرين allethrin وهو يشبه مـــركب cinerin ولكـــنه أكـــثر ثـــباتا مـــنه، وتم بعد ذلك تخليق العديد من الـــبيرثرويدات باســـتخدام أنواع مختلفة من الكحولات، فقد تم تحضير مبيد permethrin حيـــث كـــان له متبقي فعال لعدة أسابيع تحت الظروف الحقلية وكذلـــك مـــبيد decamethrin الـــذي أظهـــر فاعلية على حشرات الذباب المنزلي والبعوض أكثر من فاعلية الـــ pyrethrin بحوالي ألف مرة.

وكـــان نتيجة ظهور مركبات decamethrin and fenvalerate ذات القـــدرة العاليـــة عـــلى الثبات تحت الظروف الحقلية وخاصة ثباتها في الضوء أثر كبير في استخدام هذه المركبات بتفوق عن المبيدات الفوسفورية.

الباب الثانى

نفاذية وإمتصاص المبيدات

Penetration and absorption of pesticides

الباب الثاني

نفاذية وامتصاص المبيدات

Penetration and absorption of pesticides

٢-١ - مقدمة

من المعروف أن جدار الجسم الخارجي وحواجز الجسم الداخلية تؤثر نسبيا على نفاذية المواد السامة ووصولها إلى مكان إحداث الأثر السام، وعموما المواد السامة تدخل الجسم من خلال أماكن متعددة ويختلف معدل دخولها من مكان إلى آخر، وتستطيع معظم المواد السامة أن تخترق الحواجز الخارجية وتنفذ داخل الجسم خلال أكثر من مدخل، فتستطيع المبيدات أن تنفذ خلال الجهاز التنفسي أو عن طريق الجلد أو عن طريق الجهاز الهضمي، وذلك يعني أن المواد السامة لابد أن تنفذ عبر الجلد أو الخلايا المكونة لجدار الجسم الخارجي وكذلك خلايا الجهاز التنفسي والهضمي وبمعنى آخر أن نفاذ وامتصاص المبيدات يكون علي مستوى الخلية، ولذلك لابد لنا من فهم تركيب الخلية وأنواع الخلايا المختلفة التي يتكون منها جسم الكائن الحي وكذلك معرفة الأنشطة الحيوية التي تقوم بها الخلية على أساس أنها هي وحدة بناء أنسجة وأعضاء الجسم المختلفة.

٢-٢- الخليــة The cell

إن الخلية هي وحدة البناء والوظيفة في جسم الكائن الحي، ويوجد في جسم الإنسان أكثر من ٢٠٠ نوع من الخلايا المختلفة، وكل مجموعة من الخلايا تتآلف مع بعضها البعض لتكون أنواع مختلفة من الأنسجة tissues ومن الأنسجة تتكون الأعضاء المختلفة organs ومن الأعضاء تتكون الأجهزة المختلفة systems وفى النهاية يتكون الكائن الحى organism.

وتقـوم الخلايـا بالوظـائف الحيوية المختلفة داخل الجسم فهي تتغذى وتنمو وتتـنفس وتـتحرك وتتكاثر حتى في الكائنات الحية الوحيدة الخلية ، أما في الكائنات الحية العديدة الخلايا فقد تؤدى الخلية أو النسيج أو العضو أو الجهاز وظيفة حيوية أو أكثر.

وتعتبر الخلية هي وحدة الانقسام في الكائن الحي فهي تنتج أصلا من انقسام خلية سابقة لها، كما أن الخلية هي وحدة الوراثة في الكائن الحي حيث تحمـل كـل خـلية المـادة الوراثيـة المعـروفة باسم DNA محمولة مع الكروموسومات وكل وحدة من وحداتها لها مدلول وراثي معين ومسئول عن نقل صفة معينة من الصفات المختلفة في الكائن الحى.

وتختـلف الخلايـا في الشكل والحجم والوظيفة، فتوجد خلايا كروية وأخـرى مستطيلة أو إسطوانية ومنها ما هو شجريا متفرعا كالخلايا العصبية ومـنها مـا يكون مكعبا أو خيطي كألياف العضلات، والخلايا الحرة الطليقة تتخذ عادة شكلا كرويا أو بيضاويا ولكن خلايا أغلب الأنسجة يتحور شكلها، وقـد يـرجع هذا التحور نتيجة التضاغط المتبادل بينها فتصبح مثلا متعددة الأضـلاع كمـا في الكبد أو نتيجة عمليتي النشوء والتخصص أو تتخذ شكلا غيـر منتظم كما في معظم الخلايا العصبية والخلية قد تغير شكلها بإستمرار أثـناء الحياة، كما تختلف الخلايا في أحجامها حيث تتراوح بين خلايا لا ترى بـالعين المجردة وخلايا طويلة جدا كالخلايا العصبية، أما من حيث الوظيفة فهـناك خلايـا حسـية وأخـرى حركية وأخرى جنسية وغيرها من الخلايا الوظيفية الأخرى.

٢-٢-١- تركيب الخلية Cell structure

تـتكون الخلية من بروتوبلازم protoplasm يحيط به غشاء الخلية cell membrane والـبروتوبلازم هـو كل المادة الحية التي يحتويها غشاء

الخــلية، ويــتميز الــبروتوبلازم ميكروسكوبيا إلى السيتوبلازم cytoplasm والنواة nucleus.

٢-٢-١-١- مكونات الخلية

الغشاء الخارجي للخلية Outer membrane

وهــو الغشاء الذي يحيط بالخلية ويختلف تركيبه حسب نوع الخلية، ففي الخلية النباتية plant cellعبارة عن غلاف قوي صلب ميت يسمى الجدار الخــلوي cell wall وهــو يتكون من السليولوز cellulose ويوجد تحت الجــدار الخلوي مباشرة غشاء رقيق يسمى الغشاء الخلوىcell membrane، أمــا فــي حالة الخلايا الحيوانية animal cells فهي ليس لها جدار خلوي ولكنها محاطة بغشاء رقيق شديد المرونة هو الغشاء الخلوي أو يسمى الغشاء الــبلازمي plasma membrane وهــو غشاء رقيق جدا يتراوح سمكه بين ٥٠ – ١٠٠ أنجســتروم يحيــط بالخلية الحيوانية ويحفظ مكوناتها. ويتركب الغشــاء الخلوي من طبقتين من الدهون الفوسفورية phospholipids مرتبة بشــكل معين بحيث تنغمس فيها جزيئات من البروتين protein، وبعض هذه البروتينات يعمل كمضخة pump وقنوات channels لنقل جزيئات معينة مــن والى الخــلية، وهــذا التركيب يتحكم في نفاذية الخلية ويعطي لها صفة الــنفاذية الإختيارية selective permeability فيسمح لبعض المواد الذائبة والأيونــات بالــنفاذ داخل الخلية بينما يمنع دخول أيونات ومواد أخرى، وفي بعــض الخلايــا تبرز من الغشاء البلازمي على سطح الخلية إمتدادات كثيرة إصبعية الشكل تعرف بإسم الخملات الدقيقة microvilli لزيادة مساحة سطح الخلية.

ويوضــح المجهر الأليكتروني أن الخلايا الماصة في الأمعاء الدقيقة وفــي الكــلية لهــا غشاء بلازمي في سطوحها القاعدية كثيرا ما تنثني إلى

السـيتوبلازم المجاور مكونا حفرا أو أنابيب محدودة بأغشية يمكن أن تنفصل فيمـا بعد من سطح الخلية لتصنع فجوات vacuoles تحدها أغشية لتدخل إلى عمـق السيتوبلازم ويمكن إعتبار ذلك دليلا على حدوث ظاهرة التشرب الخـلوي pinocytosis والتي عن طريقها تمر السوائل والجزيئات الكبيرة إلى الخلية من الوسط الخارجي.

النواة Nucleus

تعتـبر الـنواة أكـبر وأوضح أجزاء الخلية، وشكل النواة له علاقة بالشكل العام للخلية فهي كروية الشكل في الخلايا المستديرة ومستطيلة الشكل فـي الخلايـا المسـتطيلة أو غيـر منتظمة الشكل كما في أنوية كرات الدم البيضاء، ويحيط بالنواة غشاء مزدوج يفصلها عن السيتوبلازم يسمى الغشاء الـنووي nuclear membrane وتوجـد عـلى هـذا الغشاء فتحات تسمى nuclear pores لتسـهل لهـا الاتصـال بمحتويات السيتوبلازم ، ويتصل الغشـاء الـنووي مـن الخارج بالغشاء الخلوي عن طريق ممرات وقنوات الشـبكة الاندوبلازمية. ويوجد سائل نووي nuclear sap داخل النواة وهو سـائل يـتركب مـن مـواد عضوية وبروتينات وسكريات وأحماض أمينية وأنـزيمات وهـذا السائل يملأ النواة وتنغمس فيه جميع محتويات النواة كما يوجـد أيضا النوية nucleous وهي عبارة عن جسيم واحد أو أكثر صغير كـروي الشـكل ، والنوية غنية بالأحماض النووية RNA والبروتينات وهي لها علاقة مباشرة في تكوين الرايبوسومات الضرورية لتكوين البروتينات في الخلية، كما توجد الشبكة الكروماتينية ــ الكروموسومات Chromatin net وهـي عبارة عن خيوط رفيعة متشابكة مع بعضها وهذه الخيوط عبارة عن الكروموسـومات الحاملة للمادة الوراثية DNA، وللنواة أهمية وظيفية حيوية وإذا فقـدت النواة فإن الخلية لا تعيش طويلا وتعجز عن الإنقسام كخلايا الدم الحمـراء، وأحيانـا تكون النواة مفصصة كما في خلايا الدم متعددة أشكال

النوى polymorphs وخلايا النخاع عملاقة النوى megakaryocyte وكل خلية تحتوي نواة واحدة في العادة ولكن بعضها قد يحوي إثنين كما في أليـاف العضـلات الهيكلية في الإنسان (مثلا الكبد وطلائيات المثانة وألياف عضـلة القلب) وقد تفقد الخلية نواتها في أحد مراحل تطورها كما يحدث في خلايا الدم الحمراء.

السيتوبلازم Cytoplasm

عبارة عن سائل غروى colloid في الحالة المائية aqueous phase تنغمس فيه النواة والعضيات الخلوية الأخرى وهي الشبكة الإندوبلازمية وأجسام جولجي والميتوكوندريا والرايبوسومات والليسوسومات والسنتريولات وغيرها من العضيات الأخرى، كما تنتشر في السيتوبلازم أيضا أجسام خلوية غير حية تظهر على شكل حبيبات كروية منها حبيبات تخزين النشا الحيواني (جلايكوجين) وحبيبات دهنية وإفرازية وصبغية، والسيتوبلازم — فيزيائيا وكيميائيا — في تغير دائم وهناك أدلة كافية على أن الماء والأيونات وربما الأغشية كذلك تتحرك بإستمرار داخل السيتوبلازم.

الشبكة الإندوبلازمية Endoplasmic reticulum

وهي الكتلة الحية الموجودة بين الغشاء البلازمي وبين النواة ، وتنتشر في السيتوبلازم على شكل قنوات أو ممرات تحيط بها أغشية بروتينية دهنية وتعتبر دعامة للخلية وتعمل على توصيل المواد ما بين الأجزاء الخلوية في السيتوبلازم من جهة ومن النواة إلى خارج الخلية أو العكس من جهة أخرى.

والشبكة الاندوبلازمية نوعان هما: **الشبكة الإندوبلازمية الخشنة rough endoplasmic reticulum** وتنتشر عليها وحدات صغيرة أو

حبيبات كروية تسمى رايبوسومات ribosomes تعمل كمراكز لبناء وتكوين البروتينات.

والشـــبكة الإندوبلازميـــة الناعمة smooth endoplasmic reticulum

وهي ليس عليها رايبوسومات وتعمل على نقل المواد المصنوعة داخل الخلية نفســها كمــا تســاهم في بناء المواد الدهنية وبعض مكونات الخلية الأخرى كأجسام جولجي.

أجسام جولجي Golgi bodies

توجـد داخل الخلية على شكل بالونات مضغوطة من وسطها مرتبة بشـكل مـتوازي وتعتـبر أجسـام جولجـي مراكز إفراز أو مراكز تجميع للبروتيـنات والأنـزيمات ولذلـك نجد أن عددها يزداد في الخلايا الإفرازية كالكـبد والبـنكرياس مـثلا، فـتعمل على تجميع المواد المصنوعة بواسطة الرايبوسـومات وتخزيـنها فـي الحويصـلات ، ويحيـط بأجسام جولجي حويصـلات مستديرة حجمها حوالي ٥٠ نانوميتر أو أكبر ويعتقد أنها تعمل على نقل المواد بين أجسام جولجي ومكونات الخلية الأخرى.

الميتوكوندريا Mitochondria or Chondriosomes

تـتكون مـن غشاء بلازمي مزدوج من البروتين والدهون والغشاء الخـارجي منـتظم أمـلس أما الغشاء الداخلي كثير التعرج ويشكل نتوءات وبـروزات عديدة إصبعية الشكل لتزيد من مساحة سطحها، ويتحكم الغشاء الخـارجي في مرور المواد الكيماوية من وإلى داخل الميتوكوندريا وتحتوي الميتوكوندريا على خيط دائري من DNA وكذلك تحتوي على رايبوسومات، وتنتشـر الميـتوكوندريا فـي جميـع الخلايا في الثدييات ماعدا خلايا الدم الحمـراء، وتختـلف الميتوكوندريا في الشكل الخارجي فتكون إسطوانية أو خيطيـة أو كروية فهي تغير شكلها حسب الناحية الفسيولوجية للخلية، وكذلك

تختـــلف في العدد والحجم ولكنها تكون موزعة توزيعا متجانسا داخل الخلية وقد تتجمع في منطقة معينة إذا دعت حاجة الخلية إلى ذلك.

وتعتـــبر الميتوكوندريا مراكز لأنزيمات التنفس اللازمة لتوليد الطاقة ATP لتشـــغيل الخلية والكائن الحي ولذلك يطلق عليها محطات توليد الطاقة فـــي الجسم، ولقد أمكن فصل الميتوكوندريا من الكبد وثبت أنها تحتوي على دهون فوسفورية وبروتين وكميات صغيرة من الأحماض النووية ، وتمتاز الميـــتوكوندريا بأنـــه تحـــتوي على أنواع عديدة من النظم الأنزيمية التنفسية وغيـــر التنفســـية ومنها أنزيمات دورة كربس Krebs cycle وأنزيمات نقل الأليكـــترونات electron transport وأنزيمات الفسفرة المؤكسدة المرافقة phosphorylation oxidative.

الليسوسومات Lysosomes

هـــي أجســـام كروية الشكل منتشرة في السيتوبلازم ذات غشاء مفرد رقيـــق تحـــتوي عـــلى كميـــة كـــبيرة مـــن أنـــزيمات التحـــلل المـــائي hydrolytic enzymes ومـــن أمثلتها الأنزيمات التالية: proteases , acid phosphatases , glycosidases وهـــذه الأنـــزيمات متخصصة في عمليات الهضم داخل الخلية وفي مهاجمة وتحطيم المواد الغريبة التي تبتلعها الخلايا بعملية التشرب الخلوي.

الأجسام المركزية Centrioles

هـــي أجسام سيتوبلازمية إسطوانية أو عصوية الشكل توجد بالقرب مـــن الـــنواة في الخلايا الحيوانية، والجسم المركزي معدوم في بعض الخلايا الحيوانيـــة ذات الـــتمايز العـــالي الـــتى فقدت قدرتها على الإنقسام كالخلايا العصـــبية وخلايـــا الـــدم الحمـــراء، وتـــتكون من نقطة مركزية أو نقطتين مركزيتين لهما علاقة مباشرة بإنقسام الخلية.

٢-٢-١-٢- التركيب الكيميائي للخلية

يـــتكون بروتوبلازم الخلية **من** مزيج مركب من مواد كيميائية خاصة مرتـــبطة بـــنظام معيـــن تتضـــح فيـــه صـــفات الحياة، و يدخل في تركيب البروتوبلازم حوالي ٣٥ عنصرا، ويمكن تقسيم تلك العناصر كما يلي:

العناصــــر الكبرى: وهي أربعة عناصر أساسية للحياة تشكل حوالي ٩٦ % مـــن وزن الخـــلية، وهـــي الأكســـيجين والكـــربون والهيدروجيـــن والنـــتروجين، ويعتـــبر عنصـــر الكربون أهم العناصر الأربعة لقدرته على تكوين الجزيئات والمركبات المعقدة الموجودة في البروتوبلازم.

العناصــــر الصغرى: ويبلغ عددها ١٣ عنصرا وتشكل أقل من ٥ % من وزن البروتوبلازم، وتوجد هذه العناصر في كل الخلايا ، وهذه العناصر هـــي: الصـــوديوم والمغنســـيوم والفوســـفور والكبريت والكلور والبوتاسيوم والكالسيوم والحديد والمنجنيز والكوبلت والنحاس والنيكل والزنك.

العناصــــر الأثـــرية: وهـــذه العناصـــر توجد في كائنات حية مختلفة وبـــتركيزات ضـــئيلة جدا ولكنها مهمة لبعض الكائنات الحية، وهذه العناصر هـــي: الفـــلور والـــبروم واليـــود والقصدير والباريوم والسليكون والموليبدنم والليثيوم والزرنيخ والفانديوم.

تكـــون العناصـــر السابقة وبخاصة الكبرى والصغرى مجموعة من المركـــبات العضـــوية مـــثل الســـكريات والدهون والبروتينات والأنزيمات والأحمـــاض الـــنووية، كما تضم أيضا مجموعة من المركبات الغير عضوية مـــثل المـــاء والأملاح المعدنية والأحماض والقواعد والغازات. ويشكل الماء حوالي ٦٠ ــ ٧٠ % من بروتوبلازم الخلايا لأنه أساسي للحياة أما الأملاح المعدنيـــة فتمـــثل حوالي ١ % من وزن البروتوبلازم ومن أهم هذه الأملاح مـــلح كـــلوريد الصوديوم، وعموما توجد الأملاح بصورة متأينة حيث توجد

أيونـــات البوتاســيوم والصـــوديوم والكالسيوم والكلوريد والفوسفات والحديد واليود.

٢-٢-٢- نشاط الخلية Cell activity

يقصـــد بنشـــاط الخـــلية قدرتها على القيام بالعمليات الحيوية اللازمة للجســـم مـــثل التنفس والتكاثر والإخراج والتخليق وغير ذلك من النشاطات الحيويـــة الأخرى، وتعزى السرعة الكبيرة التي تحدث بها العمليات الكيميائية إلى وجـــود أنـــزيمات كثيرة داخل الخلية بالإضافة إلى ذلك فإنه في الكائنات مـــتعددة الخلايا ذات التمايز العالي كالثدييات تتخصص مجموعة من الخلايا في بعض الوظائف لمصلحة الكائن ككل، هذه المجموعات من الخلايا تمارس عمـــليات تؤثـــر عـــلى الميـــتابوليزم والتكاثر وغير ذلك من نشاطات الحياة المتخصصة، وللنواة السيادة العظمى على هذه النشاطات.

- التنفس Respiration

جميع الخلايا الحيوانية تأخذ الأكسيجين من الدم أو من سائل الأنسجة لتســـتعمله في العمليات الميتابوليزمية التي تستهدف أساسا إنتاج الطاقة، بينما تتخـــلص من غاز ثاني أكسيد الكربون بطرده إلى الدم، ومن المرجح أن هذا التـــنفس الداخلي الذي يحدث في داخل الخلية يتم بواسطة أنزيماتها المؤكسدة في وجود السيتوكروم.

- التخليق Synthesis

جميـــع الخلايـــا الحيوانيـــة تأخذ المواد الغذائية من الدم أو من سائل الأنسجة ثم تنتفع بها بفضل أنزيماتها الداخلية ، بهذا يتم النمو متضمنا عملية تغيير في التشكيل الداخلي وعملية تكوين مواد جديدة.

- الإخراج والإفراز Excretion and Secretion

جميـــع الخلايـــا الحيوانية تتخلص من نفاياتها التي تنتج أثناء نشاطها بـــتمريرها إلى الدم أو سائل الأنسجة بالإضافة إلى ذلك فإن مجموعات معينة من الخلايا تتحور لتتخصص في إزالة النفايات من الجسم (الكلية ــ الجلد ــ الرئـــتان ــ الكـــبد)، كما تتخصص بعض الخلايا في صناعة الإفرازات وفي هذه الحالة قد تحتوي الخلايا على حبيبات الإفراز secretory granules.

- الإلتهام والحركة الأميبية

Phagocytosis and amoeboid movement

تقـــوم خلايا الدم البيضاء والخلايا الملتهمة المتناثرة في أنحاء الجسم بالـــتهام وتحطيم الأجسام الغريبة مثل رفات الخلايا الميتة والبكتريا ويتم هذا غالـــبا بـــأن يســـري بروتوبلاوم الخلية ليحيط بالجسم الغريب مما يعني أن العملية يصحبها حركات أميبية تقوم بها الخلية.

- الإنقسام Division

جميـــع خلايـــا الجسم تستطيع الإنقسام ماعدا تلك الخلايا ذات التمايز العالي كالخلايا العصبية وخلايا الدم الحمراء والبيضاء متعددة أشكال النوى.

٢-٣- نفاذية المبيدات Penetration of pesticides

وبصـــفة عامـــة تمر المبيدات بعملية تغيرات وتحورات كيماوية مع بداية دخولها جسم الكائن الحي وحتى وصولها إلى مكان إحداث الأثر السام وفى خلال هذه العملية قد تزداد سمية المبيد أو قد تقل بالمقارنة بالسمية قبل الـــتغيرات التى طرأت عليه، وعموما فإن معدل أو كمية المادة السامة التى تـــنفذ خلايـــا وأنســـجة الجسم تتوقف على عوامل كثيرة منها مكان الدخول وطـــبيعة المـــادة السامة وقطبيتها، فمثلا الجهاز التنفسي يعتبر أسرع طريق لدخول كميات كبيرة من المادة السامة، بعكس الجلد والذي يسمح فقط بدخول

كميـــة قليـــلة من المادة السامة ، وإختيار المادة السامة لطريقة دخولها الجسم تتوقف على طبيعة المادة السامة هل هي غازية أم صلبة أم سائلة، إلى جانب ذائبيـــتها فـــي الماء والدهون أي قطبيتها، وبعد أن تدخل المادة السامة إلى الجســـم فإنها تصل إلى الدم وتنتقل معه وتتوزع على الأنسجة المختلفة، وقد ترتبط المادة السامة مع بروتينات الدم وقد تصبح حرة وفى النهاية تصل إلى مكان الفعل السام أو إلى مكان التخزين أو يحدث لها ميتابوليزم أو إخراج.

ويعتـــبر جـــلد الثدييات حاجز جيد لدخول المبيدات القطبية أكثر من جـــدار جســـم الحشرات وتوضح الدراسات المختلفة كما هو موضح بجدول (٢-١) أن مـــبيد DDT يخـــترق جدار جسم الحشرات كما لو كان جدار الجســـم غير موجود حيث لا يوجد فرق كبير بين تطبيق المبيد عن طريق الفـــم أو بالمعامـــلة الســـطحية على جدار جسم الحشرة كما هو الحال في الصرصـــور الأمـــريكي وبعض أبى دقيقات، بينما في حالة الثدييات يصل الفـــرق فـــي أنواع عديدة منها مثل الفئران والأرانب إلى أكثر من عشرة أضعاف.

جدول (٢-١): إختلاف سمية الـــ د.د.ت لكل من الثدييات والحشرات

Table(2-1): Variation in the toxicity of DDT to mammals and insects as affected by the mode of administration

Animal type	Toxic dose (mg/kg)	
	Cutaneous	Oral
Mammals		
Rat	3000	400
Rabbit	300 – 2820	300
Insects		
Periplaneta americana	10	7
Popillia japonica	93	162

وقـــد وجد العلماء عند دراسة إمكانية دخول بعض المبيدات الحشرية عـــن طـــريق الجـــلد فـــي أنثى الفأر أن مبيد DDT يمتص في خط مستقيم straight forward pattern خلال ٢٤ ساعة بينما وجد أن الملاثيون يمتص عـــلى مرحلـــتين biphasic pattern حيـــث يكـــون الإمتصاص سريع في المرحلة الأولى ويتم خلال ساعتين ويسمى fast phase وفى المرحلة الثانية يكـــون الإمتصـــاص بـــطئ ويتم خلال فترة تتراوح بين ٢ ــ ٢٤ساعة وتســـمى slow phase، وقـــد أوضـــحت الدراســـة أنه على الرغم من أن الملاثيـــون أعلى في القطبية hydrophilic نسبيا عن الـــ DDT وجد أنه يدخل عن طريق الجلد في الفأر بمعدل أسرع من الـــ DDT والذي يفترض أن يكـــون أســـرع فـــي الدخول نظرا لأنه محبا أكثر للذوبان في الدهون lipophilic ، وذلـــك يوضـــح أن القطبية وحدها لا يمكنها أن تحدد معدل دخول أو إختراق المبيد للجسم.

٢-٣-١- العوامل التى تتحكم في نفاذية المادة السامة:

يوجد العديد من العوامل التى تتحكم في نفاذ وإمتصاص المبيدات داخل جسم الحيوان وتتوقف عملية النفاذية على نوع وسمك غشاء الخلية وعلى طبيعة المبيد نفسه ويمكن إستعراض هذه العوامل فيما يلي:

أ- الأغشية الخلوية Cell membranes

تمـــر المادة السامة بحواجز عديدة خلال إختراقها لأنسجة وخلايا الجســـم المختلفة، وهذه الحواجز تختلف في سمكها وتبدأ من جدار الجلد وهو أكثر الحواجز سمكا وتتدرج حتى أقل الأغشية سمكا مثل غشاء الرئتين، وفى كـــل هـــذه الحالات فإن الجدار يتشابه في تركيبه الأساسي فهو يتركب من الدهـــن والـــبروتين، ويبـــلغ متوسط سمك الغشاء الخلوي حوالي 75 A°، وتوجـــد أنـــواع عديـــدة مـــن الدهـــون في هذا الغشاء ومعظمها عبارة عن فوســـفوليبيدات وكوليسترول phospholipids and cholesterol وتختلف

نسبة الدهن إلى البروتين على حسب نوع الغشاء المكونة. له فهي تتدرج بين غشاء المايلين myelin membrane والذي يحتوى على أعلى نسبة من الدهون (L : p) 5:1، والغشاء الداخلي للميتوكوندريا inner structure of mitochondria والذي يحتوى على أعلى نسبة من البروتين (L : p) 1:5 ونسبة الدهن المكونة لسطح الغشاء تعتبر من أهم العوامل التى تحدد نفاذية هذا الغشاء للمبيد، ولذلك نجد أن الاختلافات بين الأغشية الخلوية وبعضها ترجع إلى وجود أنواع وكميات مختلفة من الدهون الموجودة على سطح الغشاء كما أن الاختلاف في حجم وشكل البروتين الموجود على سطح الغشاء أيضا له دور كبير في نفاذية المادة السامة عبر الغشاء الخلوي.

ب- التأين Ionization

تلعب عملية تأين المبيد دورا هاما في النفاذية حيث تسمح الأغشية بنفاذية المركبات الغير متأينة بدرجة أعلى بكثير من المركبات المتأينة وذلك لأن ذائبية المركبات المتأينة في الدهون تكون شبه منعدمة مما يؤدى إلى صعوبة نفاذها عبر الغشاء الخلوي لأنه يجب أن يتوفر في المبيد قدر من الذوبان في الدهون حتى يستطيع النفاذ ومع ذلك توجد بعض الإستثناءات كما هو الحال في بعض المركبات المتأينة مثل diquat , 2- PAM, paraquat حيث وجد أنها تنفذ بكميات معقولة وهى في حالتها الأيونية، وميكانيكية إمتصاصها غير معروفة ولكن عموما توجد نسبة من الإمتصاص تحدث لأى مادة سامة وهذه النسبة تختلف على حسب طبيعة المادة السامة كما ذكرنا وفى بعض الأحيان تؤدى النسبة القليلة جدا والممتصة من مركب معين إلى إحداث التأثير السام.

جـ- معامل التوزيـــع Partition coefficient

وهــو يعنى الذوبان النسبي للمادة السامة في الدهون، ويقدر ذوبان المـــادة في الدهون بقياس معامل التوزيع وذلك عن طريق إعادة توزيع المادة السامة بين وجهين أحدهما مائي والآخر دهني ثم قياس تركيز المركب في كل من الوجهين ثم نحسب معامل التوزيع طبقا للمعادلة:

$$Partition\ coefficient = C_1 / C_2$$

حيــث C_1 عبارة عن تركيز المركب في الوجه الدهني بينما C_2 عبارة عن تركيز المركب في الوجه المائي.

وإذا كـــانت قيمة معامل التوزيع عالية فإن ذلك يدل على أن المركب محــب لــلذوبان فـــي الدهـــون lipophilic وكـــاره لـــلذوبان فـــي الماء hydrophobic وإذا كانت صغيرة فإنها تدل على أن المركب كاره للذوبان فـــي الدهـــون lipophobic ولكـــنه محب للذوبان في الماء hydrophilic، والمذيـــب الدهني الذي يستخدم في هذا القياس عموما هو الـــ octanol لأنه مشابه للسلسلة الكربونية الموجودة في مجموعة الدهون الفوسفورية، وكذلك يمكـــن إســـتخدام بعض المذيبات الأخرى والتى لا تمتزج مع الماء لتقدير معامل التوزيع لأى مادة مثل إستخدام الكلوروفورم والإثير وزيت الزيتون، وكمـــا ذكـــرنا توجد علاقة كبيرة بين إرتفاع قيمة معامل التوزيع وسرعة نفاذية المبيد لجدار الجسم أو الأغشية الخلوية المختلفة.

د- التشابه في التركيب الكيماوي بين المادة السامة والغشاء الذي تمر خلاله

ويعـــنى ذلـــك أن قطبية المادة السامة أو عدم قطبيتها يكون له تأثير عـــلى نفاذيـــتها، وهـــناك بعض المواد السامة تتشابه في تركيبها أو طبيعتها الكيماويـــة مـــع مـــواد أخـــرى طـــبيعية موجـــودة داخـــل الجســـم

compounds endogenous والـــتى تـــنفذ وتعبر الغشاء بسرعة وبمعدل عالي ، ولذلك نتوقع أن تنفذ من الغشاء بسهولة.

هـــ- حجم جزئ المادة السامة

كــلما كـــان حجم جزيء المادة السامة صغير نسبيا نتوقع أن يكون مـــروره خلال الغشاء الخلوي أسهل وبالتالي يزداد معدل النفاذية لأن صغر حجـــم الجزيء يمكنه من المرور خلال الفتحات الصغيرة جدا الموجودة على جدار الغشاء الخلوي بعكس الجزيئات الكبيرة التى تحتجز خارج الغشاء.

٢-٣-٢- ميكانيكية النفاذية Mechanisms of entry

إن عمـــلية نفاذ المواد السامة عبر الأغشية الخلوية يمكن أن تتم من خلال أربعة ميكانيكيات وهى:

أ- الإنتشار البسيط Simple diffusion

وهـــذه الطـــريقة هـــي الأكثر شيوعا بالنسبة لنقل ونفاذ معظم المواد الســـامة، وفيهـــا يـــتم إنتشار المادة السامة من حيث التركيز العالي خارج الغشـــاء إلى الـــتركيز المنخفض على الجانب الآخر من الغشاء وبذلك تعبر المـــادة الســـامة خـــلال غشاء معين، ومثل هذا النقل يطلق عليه أيضا النقل السلبي Passive transport لأن الإنتقال أو النفاذية هنا تحدث تبعا لمنحدر الـــتركيز مـــن الأعلى (في الخارج) إلى الأقل (في الداخل)، وطبعا يجب أن تكـــون المـــادة الســـامة لهـــا معامل توزيع مناسب لهذا الإنتقال. والمركبات الأيونية لا يمكنها الإنتقال بهذه الطريقة لأنها لا تذوب في الدهن وهو العامل الهام جدا في هذا الإنتقال.

ب- النقل الخاص Special transport

يوجد نظم خاصة من النفاذية مثل ما يحدث في المعدة أو الأمعاء عند نقـــل المركـــبات الداخلية والتى يطلق عليها endogenous compounds

عبر الأغشية من داخل المعدة أو الأمعاء إلى خارجها. وقد تحتاج مثل هذه العمليات من النفاذية إلى طاقة لكي تستطيع المادة أن تنفذ ضد منحدر التركيز أي من التركيز الأقل إلى التركيز الأعلى ويسمى هذا النقل هنا بإسم النقل المنشط active transport وفى أحيان أخرى قد لا تحتاج عملية النفاذية إلى طاقة وتسمح بنفاذ المواد مع منحدر التركيز فقط أي من التركيز الأعلى إلى التركيز الأقل ويسمى هنا بإسم النقل المسهل facilitated transport or facilitated diffusion وفى كل من الحالتين سواء النقل المنشط أو المسهل فإنه يوجد بروتين حامل يسمى carrier protein يرتبط مع المادة السامة ويقوم بنقلها عبر الغشاء ثم بعد الإنتقال تتحرر المادة السامة من البروتين الذي ساعدها في عملية الإنتقال ويصبح البروتين حرا مرة أخرى ليأخذ جزئ آخر من المادة السامة ويسهل له الإنتقال وهكذا تنفذ المادة السامة عبر الغشاء بالنقل النشط أو بالنقل المسهل. وإذا كان هناك وجه شبه بين النقل المسهل والإنتشار البسيط وهو نفاذ المادة السامة من التركيز الأعلى إلى التركيز الأقل فإن النقل المسهل بواسطة البروتين الحامل يكون أسرع كثيرا جدا، كما أن النقل المنشط أيضا يكون أسرع من الانتشار البسيط مع أنه يمر ضد منحدر التركيز، وكذلك يمكن أن يحدث النقل المنشط في حالة تساوى تركيز المادة السامة على جانبي الغشاء. ويعتبر هذا النقل الخاص هام جدا في حالة المواد السامة التى تتشابه في تركيبها الكيماوي أو طبيعتها الكيماوية مع المواد الطبيعية الموجودة داخل الجسم endogenous compounds حيث تتبع تلك المواد السامة نفس أسلوب النقل الخاص الذي يحدث للمواد الطبيعية أثناء عبورها الأغشية المختلفة داخل الجسم، فمثلا الرصاص كمادة سامة عندما تدخل الجسم ينتقل داخل الجسم ويعبر الأغشية المختلفة بإتباع نفس نظام النقل الذي يتم مع الكالسيوم الموجود طبيعيا داخل الجسم.

وكمـــا ذكـــرنا مـــن قـــبل فـــإن هـــذا النقل الخاص يعتبر هام جدا في حالة الإمتصـــاص خـــلال المعدة والأمعاء وكذلك في التخلص من الماد السامة ونقـــل المـــواد الضعيفة الذوبان في الدهون والتى كان من المتوقع أن يكون نقلها بطئ جدا.

جـ- الترشيح أو التصفية Filtration

توجد ثغرات أو فتحات صغيرة جدا على جدار الغشاء الخلوي والتى يمكـــن لـــبعض المـــواد الـــتى لها وزن جزيئي صغير (أقل من أو يساوى 100 Dalton) أن تنفذ عبر الغشاء بينما لا يمكن للجزيئات الكبيرة أن تمر خلال هذه الفتحات ولذلك تسمى ترشيح أو تصفية، وبعض الأنسجة مثل الكبد والكلية تحتوى على فتحات كبيرة نسبيا حتى يسمح للجزيئات الكبيرة بالمرور من خلالها.

د- الإبتلاع Endocytosis

وهى طـــريقة خاصـــة في نقل ودخول المواد السامة حيث نجد أن الغشـــاء يعمل كغمد يأخذ المادة السامة داخله ويحتويها كما لو كان يبتلعها وبذلـــك تنـــتقل المادة السامة من خارج الغشاء إلى داخله، وإذا كانت المادة الســـامة سائلة تسمى عملية الإبتلاع pinocytosis وإذا كانت صلبة تسمى phagocytosis ومثل هذه الميكانيكية تحدث داخل الجسم ومعروف جدا أن غشـــاء الرئـــتين مثلا يسمح بدخول الماد الصلبة بهذه الطريقة ويطلق عليها lung phagocytosis، وقـــد أجـــريت دراسات عديدة لمقارنة السمية الحادة لمجموعـــة مـــن المـــبيدات بعـــد تطبيقها على أنثى الفأر female rat عن طريق البلع وعن طريق الجلد (جدول ٢-٢).

جدول (٢-٢): مقارنة بين السمية الحادة عن طريق الفم والجلد لبعض المبيدات الحشرية على إناث الفئران

Table (2-2):Comparison of acute oral and acute dermal toxicities of various insecticidal compounds to female rats[a].

Compounds	Oral	Dermal	Dermal/Oral ratio
Chlorinated hydrocarbons			
Aldrin	60	98	1.63
Chlordane	430	530	1.23
DDT	118	2510	21.27
Dieldrin	46	60	1.30
Endrin	7.5	15	2.0
Heptachlor	162	250	1.54
Kelthane (dicofol)	1000	1000	1.00
Lendane	91	900	9.89
Toxaphene	80	780	9.75
Organophosphates			
Chlorthion	980	4100	4.18
DDVP (Dichlorvos)	56	75	1.34
Delnav	23	63	2.74
Demeton	2.5	8.2	3.28
Diazinon	76	455	5.99
Dicapthon	330	1250	3.79
Dipterex	560	>2000	>3.57
EPN	7.7	25	3.25
Azinphosmethyl (Guthion)	11	220	20.00
Malathion	1000	>4444	>4.44
Methylparathion	24	67	2.79
Parathion	3.6	6.8	1.89
Scharadan	42	44	1.05
Thimet	1.1	2.5	2.27
Others			
Isolan	13	6.2	0.48
Carbaryl	500	>4000	>8.00
Lead arsenate	1050	>2400	>2.29
Nicotine sulfate	83	285	3.43

[a]Stomach tube with peanut oil vs. dermal tests with xylene applied on 3.0 by 4.5 cm rectangles of shaven backs.

٢-٣-٢- معدل النفاذية Rate of penetration

يتناسـب معدل النفاذية عند زمن معين مع تركيز المادة السامة عند نفس الزمن ويتبع ذلك قانون Fick's low للإنتشار وذلك بإفتراض أن تركيز المـادة السـامة خارج الغشاء أعلى بكثير من الكمية الممتصة داخل الغشاء والـتى يمكن إهمالها لسرعة خروجها من الجسم وهكذا يمكن صياغة ذلك في المعادلة التالية:

$$K = AC / d$$

حيث: C هو تركيز المادة السامة

A سطح الغشاء الذي يحدث خلاله الإنتقال

D سمك الغشاء

k ثابت الإنتشار للمادة السامة

وهذه المعادلة يمكن وضعها في صورة مفيدة عمليا كالآتي:

$$J = P C K / d$$

حيث J معدل الإمتصاص لكل وحدة مساحة عند حالة الثبات

P معامل توزيع المادة السامة — C تركيز المادة السامة

K ثابت الإنتشار للمادة السامة — d سمك الغشاء

ومـن المفروض أن تكون العلاقة بين لوغاريتم تركيز المادة المتبقية خارج الغشاء والزمن خطية بمعنى أنها تخضع لمعادلات الدرجة الأولى First order kinetics ولكـن عـادة يحدث إنحراف عن هذه الحالة المثالية حيـث أن إمتصـاص العديد من المبيدات يخضع لمعادلة الدرجة الأولى أو الثانية أو الثالثة.

ويمكـن التعبير عن ثابت معدل الإزالة أو النفاذية (K) لتفاعلات الدرجة الأولى بالمعادلات التالية:

$$Kt = \ln (a / a-x)$$
$$Kt = 2.303 \log_{10} (a / a-x)$$

حيث (a) هي التركيز الإبتدائي للمادة السامة أو تركيز المادة قبل النفاذية

(a-x) هي تركيز المادة السامة بعد زمن معين قدره (t)

ولحساب الزمن اللازم مروره لكي يقل التركيز الإبتدائي للمادة السامة بمقدار النصف ($t_{0.5}$) نعوض في المعادلة السابقة عن قيمة (x = 0.5 a) أي أن التركيز يقل إلى النصف وتكون المعادلة كالآتي:

$$Kt_{0.5} = 2.303 \log_{10} (a / a- 0.5a)$$
$$Kt_{0.5} = 2.303 \log_{10} (a / 0.5a)$$
$$Kt_{0.5} = 2.303 \log_{10} 2$$
$$Kt_{0.5} = 2.303 \ (0.301)$$
$$Kt_{0.5} = 0.693$$
$$t_{0.5} = 0.693 / k$$

وهذه المعادلة هي التى تربط العلاقة بين ثابت النفاذية للمادة السامة penetration rate constant (k) والزمن اللازم مروره لنفاذ نصف كمية المادة السامة $t_{0.5}$ إلى داخل الغشاء، ويوضح الجدول التالى مقارنة بين الخصائص الطبيعية لبعض المبيدات ونفاذيتها في فئران التجارب. ويوضح جدول (٢-٣) مقارنة بين الخصائص الطبيعية لبعض المبيدات ونفاذيتها في فئران التجارب mice

جدول (٢-٣): مقارنة بين الخصائص الطبيعية لبعض المبيدات ونفاذيتها في فئران التجارب

Table(2-3): Comparison between physical properties of pesticides and their penetration in mice.

Pesticide	M.W	Part. Coef. oil / water	$T_{0.5}$ (min)		% penetrated (60 min)	
			Dermal	Oral	Dermal	Oral
Carbaryl	203	46	12.8	17.0	71.7	68.7
Carbofuran	221	5	7.7	10.0	76.1	67.4
Malathion	330	56	129.7	33.5	24.6	88.8
Chlorpyrifos	350	1044	20.6	78.1	69.0	47.2
Parathion	292	1738	66.0	33.3	31.9	56.8
DDT	355	1775	105.4	62.3	34.1	55.1
Dieldrin	384	282	71.7	42.1	33.7	63.2
Nicotine	162	0.02	18.2	23.1	71.5	82.9
Permethrin	390	360	5.9	177.6	79.7	39.1

٢-٣-٤- طرق نفاذية المادة السامة Routes of penetration

لكي تصل المادة السامة إلى مكان إحداث الأثر السام لابد لها أن تمر بـالعديد من الأغشية والحواجز الموجودة مثل الجلد وجدار الرئتين والمعدة والأمعاء وغير ذلك من الحواجز المختلفة.

٢-٣-٤-١- النفاذية من خلال جدار الجسم Integument penetration

فـي الثدييات يكون الجلد skin هو الغطاء الخارجي للجسم وهو أكبر أجهـزة الجسـم ويعتبر أول خط دفاع يحول دون دخول المواد الغريبة إلى داخـل الجسم في الثدييات، ويختلف سمك الجلد حسب العمر والجنس والنوع ومـنطقة الجسـم، فعلى سبيل المثال نجد أن جلد الظهر أكثر سمكا من جلد الـبطن، ويختـلف تركيب جدار الجسم في كل من الثدييات والحشرات على النحو التالي:

أ- جدار الجسم في الثدييات:

و هو عبارة عن الجلد ، ويتركب الجلد من طبقتين أساسيتين هما البشرة والأدمة.

١ – طبقة البشرة Epidermis

وهي الطبقة الخارجية وتنشأ من طبقة الإكتوديرم ectodermis في الـتطور الجنيني ويختلف سمكها حسب نوع الكائن الحي والبيئة التى يعيش فيهـا، وتـتألف البشـرة مـن ثلاثة طبقات من الخلايا ذات النسيج الطلائى المركب والطبقة السطحية منها عبارة عن خلايا مفلطحة قرنية تحتوى على مـادة الكيراتين keratin، أما الطبقة السفلي (العميقة) تحتوى على خلايا بها حبيـبات وصـبغات ملونة تكسب الجلد اللون المميز له وأهم هذه الصبغات الميلانين melanin، وبشرة الجلد لا تحتوى على أوعية دموية ولكنها تتغذى بواسطة الإنتشار الغذائي من منطقة الأدمة وتتخلل البشرة أو تجاورها نهايات أعصاب تقوم بإستقبال المنبهات العصبية من الخارج كما ينتشر على السطح

الخارجي للبشرة ثقوب صغيرة كثيرة هي فتحات الغدد العرقية التى يتسرب منها العرق.

٢ - طبقة الأدمة Dermis

وهى طـــبقة داخـــلية سميكة تقع أسفل البشرة وتتكون من نسيج ضام يحـــتوى عـــلى عدد كبير من الشعيرات الدموية ونهايات الأعصاب. وتوجد خلايـــا دهـــنية أو نسيج دهني في أو تحت الأدمة مباشرة وهى المنطقة التى تخـــزن فيهـــا الدهون الزائدة عن حاجة الجسم ويختلف سمك المنطقة الدهنية حسب الحيوان والجنس والبيئة التى يعيش فيها.

ب- جدار الجسم في الحشرات:

يـــتركب مـــن ثلاثة طبقات مرتبة من الخارج إلى الداخل إلى طبقة الكيوتكل وطبقة البشرة والغشاء القاعدى.

- طبقة الكيوتكل cuticle

و يفـــرز الكيوتكـــل مـــن طبقة البشرة وهو يغطى السطح الخارجي للجسم وهو عبارة عن منطقة غير خلوية تنقسم إلى طبقتين رئيسيتين وهما:

أولا: طـــبقة الكيوتكل السطحي epicuticle وهى طبقة رقيقة في الخارج وخالية من الكيتين chitin وتتميز بوجود طبقة من الشمع تمنع نفاذية الماء.

ثانيـــا: طبقة الكيوتكل الأولى procuticle وهى الطبقة الثانية إلى الداخل وتحـــتوى على الكيتين وتتكون من إفرازات خلايا البشرة في صورة طبقات لصـــفيحات كيوتكلية دقيقة متراكمة وموازية لبعضها وتقطعها قنوات مسامية pore canals عديـــدة ممتدة من البشرة حتى الكيوتكل السطحي حيث تتفرع إلى قـــنوات شـــمعية دقيقة، وتكون طبقة الكيوتكل الأولى مرنة في المناطق الغشـــائية ولكـــن فـــي الأمـــاكن الصلبة تظهر فيها منطقتين واضحتين هما: مـــنطقة خارجية تسمى الكيوتكل الخارجي exocuticle حيث يتصلب فيها

الكيوتكـــل، ومـــنطقة داخلية تسمى الكيوتكل الداخلي endocuticle وهى منطقة تظل بدون تصلب.

– **طبقة البشرة epidermis**

وتتكون من طبقة واحدة من الخلايا المتراصة أسفل الكيوتكل وينتشر بيـــن هـــذه الخلايا بعض الخلايا المميزة بشكلها غير العادى وهى خلايا من البشرة متحورة لتشكل أعضاء للحس أو الغدد وغيرها.

– **الغشاء القاعدي basement membrane**

وتســـتند خلايا البشرة إلى غشاء قاعدي عبارة عن طبقة محببة غير متبـــلورة ويمتد هذا الغشاء تحت طبقة البشرة في جميع مناطق الجسم متصلا بـــالدم ومستمرا حول ألياف العضلات المتصلة بجدار الجسم ويعتقد أن منشأه من خلايا الدم.

والجلد غير منفذ نسبيا لمعظم الأيونات والمحاليل المائية ولكنه يسمح بـــنفاذ عدد كبير من المواد السامة سواء كانت في صورة سائلة أو صلبة أو غازيـــة، وتوجـــد حـــالات عديدة من التسمم نتيجة دخول المادة السامة عن طـــريق الجلد فنجد أن العاملين في قطاع الزراعة وتصنيع وتجهيز المبيدات يتعرضـــون للتسمم بالمبيدات عن طريق دخولها من الجلد وكذلك نجد حالات تسمم للحيوانات المنزلية والبرية نتيجة دخول بعض المواد السامة عن طريق الجلد مثل مادة الكلوروفينول ومن ناحية أخرى نجد أن المذيبات الصناعية تؤثر كثيرا عن طريق دخولها من الجلد.

وتعتـــبر طبقة البشرة epidermis في جلد الإنسان هي أكثر الطبقات أهمية بالنسبة لدخول المادة السامة عن طريق الجلد وتساعد الأوعية الدموية الكثيرة المنتشرة تحت طبقة البشرة على إمتصاص المواد السامة ودخولها مع تيار الدم الموجود داخل تلك الأوعية مما يؤثر على عملية توزيع المبيد على

الأنســـجة المختـــلفة، وكلما كان تيار الدم عالي يكون إمتصاص المبيد عالي أيضا والعكس صحيح.

والجلد لا يعمل فقط كحاجز سلبى لعملية إنتشار المادة السامة ولكنه أيضا له وظيفة ميتابوليزمية وخاصة عند وقوع المبيد على سطح الجلد وقبل دخولـــه مـــع تيـــار الدم، وتعتبر كذلك طبقة الإيبيدرمس هي الجزء الرئيسي والهام في التحولات البيوكيماوية التى تحدث للمادة السامة عند سقوطها على الجـــلد، ولكن نشاط الجلد في عملية الميتابوليزم يعتبر ضئيل نسبيا حيث يبلغ حوالـــي ٢ ــ ٦ % من نشاط الكبد مثلا في هذا المجال، ومع أن العمليات الميـــتابوليزمية الـــتى تحـــدث عـــند الجلد تؤدى إلى إقلال السمية فإنه من المعروف أن بعض المركبات السامة تحدث سرطان للجلد، وأنزيمات الجلد يمكن تحفيزها للقيام بدورها الهام في السمية وعموما يتضح دور ميتابوليزم الجـــلد فـــي المركبات التى تدخل ببطئ خلال الجلد بينما في حالة المركبات السريعة الدخول لا يتضح فيها هذا الدور.

وميكانيكية دخول المبيد عن طريق الجلد تتم بواسطة الإنتشار البسيط simple diffusion ولـــم يثبت دخول المادة السامة من الجلد بواسطة النقل المنشط active transport.

وتوجـــد عـــدة عوامل كثيرة تؤثر على نفاذية المادة السامة من خلال الجلد منها ما يلى:

– مساحة الجلد أو السطح المعرض للمادة السامة:

كـــلما كـــانت مساحة الجلد المعرضة للمادة السامة كبيرة كلما زادت الـــنفاذية، فـــنجد في الإنسان أن الأجزاء المعرضة للتلوث بالمادة السامة هي الـــرأس والرقـــبة والأيـــدي وهى تعتـــبر مساحة كبيرة نسبيا بالمقارنة مثلا

بـــالطيور حيث نجد أن منطقة الإبط أو تحت الجناح هي المساحة المعرضة لدخول المادة السامة لأن بقية جسمها مغطى بالريش.

- وجود شعر أو زغب على الجلد:

مـــن المعروف أنه كلما كان الجلد خاليا من الشعر أو الزغب يكون دخـــول المـــبيد أسهل لأن منطقة تلامس المبيد مع سطح الجلد يكون جيد في هـــذه الحالـــة بينما وجود أي زغب أو شعر يحجز قدر من تلك المادة السامة كما أنه يعتبر عائقا أمام دخولها الجسم.

- تركيز المادة السامة:

كـــلما كان تركيز المادة السامة الواقعة على الجلد عالي فأن الكمية الـــتى تـــنفذ خلال الجلد تكون كبيرة نسبيا بينما إذا كان تركيز المادة السامة صغير فإن كمية ضئيلة فقط سوف تنفذ وتصل إلى الجانب الآخر من الغشاء.

- المذيبات العضوية أو المواد الإضافية مع المبيد:

بعض المواد التي تضاف مع المادة الفعالة للمبيد أثناء عملية التجهيز مثل الصابون الذي يضاف كعامل استحلاب يزيد من عملية النفاذية، وتوجد بعـــض المـــواد الأخرى تؤدى إلى تغيير في تركيب طبقة الجلد، وتنقسم هذه المواد إلى نوعين:

أ- مواد تخرب طبقة الجلد Damaging categories

وهـــذه المواد تغير من تركيب الدهن في الجلد وبالتالي تزداد النفاذية ومن أمثلتها بعض المذيبات العضوية مثل الأسيتون والميثانول والأثير والهكسان.

ب- مواد لاتخرب طبقة الجلد Nondamaging categories

وهى مـــواد تقـــلل مـــن نفاذية المادة السامة ومنها الإسترات طويلة السلسلة وزيت الزيتون والكحولات طويلة السلسلة.

- تكرار عملية تطبيق المادة السامة:

إن تكرار وضع المبيد على سطح الجسم يعطى فرصة لدخول كمية من المبيد عند كل تعرض وبذلك فإن هذه العملية تزيد من معدل نفاذية المادة السامة لأنها تزيد من تركيز المادة السامة على سطح الجسم.

- عمر الحيوان:

يؤثـــر عمر الحيوان على عملية النفاذية للمادة السامة حيث أن العمر يؤثـــر عـــلى ميـــتابوليزم الجســـم وبالتالي يؤثر على كمية الدهن المخزنة وكذلك يؤثر على كمية الدم الموجودة تحت الجلد وبالتالي يؤثر على عملية الإمتصـــاص فكـــلما كانت كمية الدهن كبيرة فأنها تزيد من عملية إمتصاص المادة السامة وخاصة مع المركبات المحبة للذوبان في الدهون وبالتالي تزيد مـــن نفاذيـــتها وكذلـــك كـــلما زادت كمية الدم تحت الجلد كلما زادت عملية إمتصاص ونفاذية المبيد.

- درجة الحرارة:

كـــلما زادت درجة الحرارة أثناء تطبيق المبيد على سطح الجلد تزداد عمـــلية النفاذية إلى حد معين لأن درجة الحرارة تؤثر على ذوبان المبيد في الدهن ومن ثم تؤثر على معدل النفاذية.

٨- الرطوبة النسبية:

تؤثر الرطوبة النسبية على ذائبية المادة السامة في الدهن أثناء عملية التطبيق وبالتالي تؤثر على معدل إمتصاص ونفاذية تلك المادة السامة.

٢-٣-٤-٢- النفاذية من خلال الجهاز الهضمي
Gastrointestinal penetration

إن دخـــول المـــبيد عـــن طريق الفم خاصة في حالة الحوادث مثل إبـــتلاع أو شـــرب هذه المواد السامة عن طريق الخطأ أو الإنتحار أو تناول

مــواد غذائيــة مــلوثة بالمبيدات يعتبر من أهم طرق وصول المادة السامة وإمتصاصها في الجهاز الهضمي.

ويتكون الجهاز الهضمي في الإنسان من قسمين رئيسيين هما:

القـــناة الهضـــمية : وتــبدأ من الفم mouth والبلعوم pharynx والمريء esophagus والمعـــدة stomach والأمعـــاء الدقيقة small intestine والأمعـــاء الغـــليظة large intestine وتنـــتهي بفـــتحة الشـــرج anus ، **ومـــلحقات القـــناة الهضـــمية**: وتشمل الأعضاء أو الغدد التى تقترن بالقناة الهضمية وهى الغدد اللعابية salivary glands والكبد liver والبنكرياس pancreas.

وتبدأ نفاذية المادة السامة خلال الجهاز الهضمي بدخولها مختلطة مع الغذاء أو الشراب من الفم ومرورها بالبلعوم والمريء حتى تصل إلى المعدة. وتقـــوم المعدة عن كيس عضلي مرن يتركب جدارها من أربعة طبقات من الأنســـجة مرتـــبة مـــن الخـــارج إلى الداخـــل الى: طبقة بريتونية أو ليفية peritoneal (serous) coat، طبقة عضلية muscular coat، طبقة تحت مخاطيـــة submucosal coat، طبقة مخاطية mucous coat وهذه الطبقة هـــي الـــتى تـــبطن المعدة من الداخل. والمعدة تقوم بإفراز العصارة المعدية gastric juices بفعـــل تنـــبيه ميكـــانيكي كوصول الغذاء للمعدة أو تنبيه من إشارات عصبية مخية أو تنبيه هرموني، وتتكون العصارة المعدية بالإضافة إلى المـــاء وبعـــض الأمـــلاح مـــن حمض الهيدروكلوريك ومادة الميوسين والأنـــزيمات الهاضـــمة مـــثل pepsin, renin, lipase وفـــائد حمـــض الهيدروكـــلوريك HCl هو توفير الوسط الحامض لعمل الأنزيمات الهاضمة فـــي المعـــدة كما يحول الأنزيمات الغير نشطة إلى أنزيمات نشطة. أما فائدة مادة الميوسين mucin هي حماية جدار المعدة من الجروح الميكانيكية أثناء

هضـــم الغـــذاء الصـــلب أو الجروح الكيماوية بفعل حمض الهيدروكلوريك وبالتالي تعمل مادة الميوسين كطبقة واقية للمعدة وتمنع ظهور القرحة ulcer وتـــتحرك جدران المعدة حركة ذاتية تعمل على تجزئة المادة الغذائية وما بها مـــن مـــبيدات أو أي مواد سامة أخرى حتى يتم خلطها مع العصارة المعدية وكذلك يسهل تمريرها إلى الأمعاء الدقيقة.

والأمعاء الدقيقة Small intestine هى أنبوبة عضلية طويلة تبدأمن منطقة البواب للمعدة pyloric region حتى بداية الأمعاء الغليظة، وتنقسم الأمعـــاء إلى ثلاثة أقسام هي: الإثنى عشر Duodenum وله دور كبير في هضـــم الغذاء حيث تصب فيه إفرازات الكبد والبنكرياس، الصائم Jejunum وهـــو الجـــزء الأوسط من الأمعاء، اللفائفي Ileum وهو الجزء الأخير من الأمعاء الدقيقة ويتصل بالأمعاء الغليظة عند منطقة الأعور.

ويـــنظم بواب المعدة مرور الكتلة الغذائية وهى على هيئة سائل غليظ القـــوام إلى الإثـــنى عشـــر وتتعرض المادة الغذائية إلى تغيرات هامة أثناء مـــرورها فـــي الأمعـــاء نتيجة لتعرضها للعصارات الهاضمة من البنكرياس والكبد والأمعاء، وهذه العصارات هي:

أ- العصارة البنكرياسية Pancreatic juices

تقـــع غـــدة البـــنكرياس أســـفل المعدة بين ثنيتي الإثنى عشر وتفرز عصـــارتها بتأثير هرموني وآخر عصبي ، وتبلغ حجم العصارة البنكرياسية في اليوم الواحد مابين ٢و١ – ٥و١ لتر وهى عصارة عديمة اللون ودرجة حموضـــتها حوالـــي ٨ وتحـــتوى على مركبات غير عضوية بنسبة ١% وأهمهـــا بيكربونات الصوديوم مما يعطيها قوة قلوية لمعادلة العصارة المعدية الحامضـــة وتحـــتوى العصـــارة البنكرياســـية عـــلى أنـــزيمات تؤثر على

الكـــربوهيدرات والدهـــون والبروتيـــنات تصـــبها في الإثنى عشر عبر قناة مشتركة ناتجة من إتحاد قناة البنكرياس مع القناة الصفراوية.

ب- العصارة المعوية Intestinal juices

ويصل حجمها إلى ثلاثة لترات يوميا وتحتوى على مادة الميوسين ومجموعة من الأنزيمات الهاضمة.

جـ- العصارة الصفراوية Bile juices

ويقوم بإفرازها الكبد Liver وهو أكبر غدة في جسم الإنسان ويوجد تحـت الحجاب الحاجز في الجهة اليمنى من البطن ويعتبر من أهم الأعضاء فـي التمثيل الغذائي ، والعصارة الصفراوية عبارة عن سائل أصفر مخضر ويحـتوى عـلى أمـلاح وصبغات وميوسين وكوليسترول، وتمر عصارة الصـفراء bile في قناة الكبد hepatic duct إلى القناة العامة وتخزن في كيـس كمـثرى الشـكل أسفل الكبد يسمى الحوصلة الصفراوية أو المرارة gall bladder وتمر العصارة الصفراوية إلى الإثنى عشر عن طريق القناة الصفراوية bile duct التى تفتح قرب بواب المعدة.

وتـؤدى الصـفراء وظـائف هامة جدا فهي لها دور فعال في هضم الدهـون وتعمـل عـلى تحويل الوسط الغذائي من وسط حامضى إلى وسط قاعدي بالتعاون مع العصارة البنكرياسية وبالتالي تهيئ الوسط المناسب لفعل الأنزيمات في الإثنى عشر، كما أن الصفراء تقوم بالتخلص من بعض المواد الـتى لا يحـتاجها الجسـم مـثل صـبغات الصـفراء التى تنتج عند هدم الهيموجلوبين لأن كرات الدم الحمراء عندما تهرم ينفصل منها الحديد ليحتفظ به الجسم بينما بقية المواد تتحول إلى مواد ملونة هي صبغات الصفراء والتى لا تلـبث أن تطرح مع البراز إلى خارج الجسم، وكذلك تتخلص الصفراء من بعـض المعـادن السامة كالنحاس وغيرها وكذلك المواد السامة الأخرى مثل المـبيدات فتمر تلك المواد السامة مع الصفراء إلى الأمعاء وأخيرا تخرج مع

الـــبراز خـــارج الجسم، وبذلك نجد أن الكبد يعمل على هدم وتحطيم السموم التى تمتص في الأمعاء وبالتالي يساهم في تنقية الدم منها.

ويـــؤدى تيـــار الدم في المعدة والأمعاء إلى إمتصاص المادة السامة ووصـــولها فـــي البداية إلى الكبد حيث يحدث الميتابوليزم، والعامل الرئيسي فـــي تشـــجيع عملية الامتصاص في الأمعاء هو وجود ثنيات كثيرة التجاعيد وبـــأعداد هائـــلة بارزة كأصابع اليد تسمى خملات villi كما يظهر نتوءات سيتوبلازمية على سطح النسيج الطلائى المعوي تسمى خميلات micro villi، وتحـــتوى كل خميلة على شريان ووريد دقيق وقناة لمفاوية مع شبكة إتصال وعائيـــة دقيقـــة جـــدا وتعمـــل الخملات على زيادة مساحة السطح الهاضم والســـطح المـــاص للأمعاء وبالتالي تصبح عمليتا الهضم والإمتصاص أكثر فاعـــلية. وبالمقارنة نجد أن السطح النوعي الكبير للأمعاء يجعل الإمتصاص فيها أعلى من المعدة، كما أن حموضة المعدة تجعل الإمتصاص فيها أقل من الأمعـــاء حيـــث أن المعـــدة أكثر حموضة من الأمعاء وذلك يؤدى إلى قلة إمتصاص المادة السامة في المعدة.

وميكانيكيـــة نقل ونفاذية أو إمتصاص المواد السامة في المعدة تحدث بالـــنقل المنشط active transport وذلك بالنسبة للمواد السامة التى تتشابه مـــع مـــواد طبيعية موجودة في الجسم كما سبق ذكره من قبل، أما بالنسبة لـــلمواد الســـامة الـــتي لا تتشـــابه مع مواد أخرى في الجسم فإنها تتبع نظام الإنتشـــار البســـيط simple diffusion، وكذلـــك يتم إمتصاص الجزيئات الكـــبيرة مـــن المـــادة السامة داخل المعدة والأمعاء بواسطة عملية الإبتلاع endocytotic mechanism

وتوجـــد مجموعة من العوامل التي تؤثر على عملية إمتصاص المادة السامة في الجهاز الهضمي منها:

١- حجـــم جزيئ المادة السامة: كلما كان حجم جزيء المادة السامة صغيرا كلما زادت عملية النفاذية ويسهل إمتصاصه.

٢- تأثيـــر المذيـــب الذي يحتوى على المادة السامة: نجد أن بعض المذيبات العضـــوية يـــزيد من معدل النفاذية ومنها الأسيتون والميثانول والبعض الآخـــر قد يقلل من هذه العملية مثل زيت الزيتون والإسترات والكحولات الطويلة السلسلة.

٣- وجود عوامل إستحلاب مضافة ضمن تجهيزة المادة السامة: وجود مثل هذه المواد من شأنه زيادة معدل نفاذية المادة السامة ومنها أنواع الصابون المختلفة التى تضاف إلى المبيدات عند تجهيزها للإستخدامات الحقلية.

٤- معـــدل إذابـــة المادة السامة مع مكونات الأمعاء، كلما زاد معدل الإذابة يجعـــل فرصة إلتصاق المادة السامة مع جدار المعدة كبيرة مما يزيد من عمـــلية الإمتصـــاص، وهـــنا نجد أن المركبات الذائبة في الدهون تمتص بمعـــدل أعـــلى من المركبات القطبية كما أن عملية تخفيف المادة السامة يزيد من معدل إمتصاصها.

٥- رقـــم الحموضـــة: حيث نجد أن المعدة أكثر حموضة من الأمعاء مما يؤثـــر عـــلى عمـــلية الإمتصـــاص وبالتالي يكون الإمتصاص أعلى في الأمعاء.

٦- مدى إرتباط المادة السامة مع مكونات الأمعاء.

٧- معـــدل تفريغ المعدة من مكوناتها، حيث أنه عندما تكون المعدة فارغة من المواد الغذائية يعطى فرصة أكبر لعملية الإمتصاص.

٨- درجة حرارة مكونات المعدة.

٩- الحركة الأمعائية.

١٠- التغذية وصحة الكائن الحي.

١١- إفـــرازات المعـــدة والأمعـــاء: حيـــث يتم إفراز العصارة البنكرياسية والعصارة المعوية وغيرها.

وكذلـــك من العمليات الهامة جدا والتى تؤثر على عملية الإمتصاص في الأمعاء هي ما يسمى بـــ enterohepatic circulation حيث أن المادة السـامة بعـد خروجها من الكبد مع العصارة الصفراوية إلى الأمعاء الدقيقة فإنهــا قد تتحول إلى نواتج أقل ذائبية في الماء ولا تخرج مع البراز بل يعاد إمتصاصـــها مــن الأمعاء ثم تعود مرة أخرى إلى الكبد من خلال ما يسمى بالوريد البابي portal circulation وسوف يتم توضيح هذه الدورة فيما بعد. ومــن المعروف أنه بعد إمتصاص ونفاذية المادة السامة خلال جدار الأمعاء فإنهــا تحمل مع تيار الدم والليمف ، ويؤثر تيار الدم على عملية الامتصاص في الأمعاء بطريقتين:

أ- طريقة ميكانيكية:

حيــث أن الــدم يقوم بعملية إزاحة للمادة السامة ولذلك كلما قل تيار الدم فإن تركيز المادة السامة يزداد ويقل منحدر التركيز متبوعا بإنخفاض في معدل الإمتصاص.

ب- طريقة بيوكيماوية:

وهى أن بعض المواد السامة تنفذ من خلال الحواجز المخاطية بالنقل المنشـــط وهذه العملية تحتاج إلى أكسجين بتركيز معين لكي تتم فإذا كان تيـــار الدم قليل فإن كمية الأكسيجين المطلوبة سوف تقل وبالتالي فإن عملية النقل المنشط سوف تتوقف.

٢-٣-٤-٣- النفاذية خلال الجهاز التنفسي
Respiratory system penetration

يـــتركب الجهـــاز التنفســـي في الإنسان من الأنف nose والبلعوم pharynx والحـــنجرة larynx والقصـــبة الهوائيـــة trachea والشعب الرئوية bronchi والرئتين lungs والحجاب الحاجز diaphragm

ويوجـد بـالأنف حاجـز يسـمى الحاجز الأنفي يفصل تجويفه إلى حجـرتين مستقلتين وكل حجرة مبطنة بغشاء أو نسيج مخاطي مهدب يعطى الهـواء الداخـل درجة حرارة مناسبة من الدفء والرطوبة بالإضافة إلى أنه يحجز الغبار والأتربة التى قد تدخل مع الهواء عن طريق الأنف، أما القصبة الهوائيـة تـبطن جدارها من الداخل نسيج طلائي عمادي كاذب مهدب يعمل عـلى حجـز المـواد الغريـبة أو الأتـربة وتـتفرع القصـبة الهوائية إلى فرعين أو شعبتين تعرفان بالشعب الرئوية bronchi يتصل كل منها برئة وتنقسم كل شعبة رئوية إلى شعيبات رئوية أخرى تسمى الشعيبات التنفسـية bronchioles والـتى تتفرع بدورها إلى شعيبات أصغر فأصغر مكونـة مـن عضلات ملساء غير إرادية خالية من الغضاريف إلى أن تنتهى بأكيـاس كـثيرة يـتجاوز عددهـا الملايين تعرف بالحويصلات أو الأكياس الهوائية alveoli وهذه الأكياس الهوائية محاطة ومغمورة بالشعُيرات الدموية ولهـا جـدر رقيقـة جـدا وبالـتالي يسـهل تـبادل الغازات في فراغ هذه الحويصـلات، أما الرئتان فهي عضو إسفنجي مسامي وظيفتها تنقية الدم أي تحويلـه من دم غير مؤكسد إلى دم مؤكسد عن طريق دورة الدم في الجسم، ويغـطى الرئتين من الخارج غشاء به سائل بلوري محكم الإغلاق لا يتصل بـأى مـن تجـاويف الجسـم الأخـرى ويسـمى بالغشـاء البـلوري pleura membrane وهـذا الغشاء مزدوج الجدار ويتصل الغشاء الداخلي منه بالسطح الخارجي للرئة بينما يتصل الغشاء الخارجي له بالحجاب الحاجز مـن أسـفل، ويدخـل الهواء إلى جهاز التنفس بفعل حركة عضلة الحجاب الحاجـز أو بفعـل عضلات الضلوع أو نتيجة لعملهما معا، وعملية الشهيق inspiration تعـنى دخول الهواء إلى الرئتين عن طريق الممرات الهوائية التى تبدأ من فراغ الأنف فالبلعوم فالحنجرة فالقصبة الهوائية فالشعب الرئوية فالشعيبات الرئوية وأخيرا الحويصلات الهوائية، وهناك يتم تبادل الأكسيجين وثـانى أكسـيد الكربون ويتم ذلك عندما تنقبض عضلة الحجاب الحاجز فيقل

تحدبــه أو ينبســط من جهة الصدر فتتمدد الرئتان تبعا لذلك ويتخلخل الهواء الموجــود فيهما ويصبح ضغطه أقل من ضغط الهواء الخارجي الجوى الذي يدفــع الهواء الخارجي عن طريق الأنف عبر المسالك الهوائية إلى الرئتين، أمــا عمــلية الزفيــر expiration وهى عملية معاكسة تعقب عملية الشهيق وتحــدث من إرتداد عضلات الحجاب الحاجز وتتقوس جهة الصدر لإرتخاء عضلاتها فيقل تبعا لذلك حجم الفراغ الصدري ويضغط على الرئتين وعلى الهــواء فيهمــا ممــا يســبب خروج هواء الزفير نتيجة لزيادة ضغط الهواء الداخــلي عن الهواء الخارجي ويسلك هواء الزفير نفس الطريق التى سلكها هواء الشهيق ولكن بطريقة عكسية.

وعلى الرغم من أن الجهاز التنفسي يعتبر من الأماكن التى يصعب عليها تجنب دخول المادة السامة أو التحكم في دخولها لأنها تدخل مع الهواء أثــناء عمــلية الإستنشاق بطريقة طبيعية، نجد أن الجهاز التنفسي يمكن أن يــتحكم فــي دخول بعض المواد الموجودة مع أو المحمولة بواسطة الهواء وخاصــة الجزيئات الكبيرة نسبيا حيث يتم حجز الجزيئات الكبيرة عند الجزء العــلوي من القصبة الهوائية أما الجزيئات الصغيرة التى تدخل وتعبر القصبة الهوائيــة فإنهــا تحجز بواسطة الشعيرات الدموية الصغيرة. والمواد الغازية تدخــل الجهــاز التنفســي وتعبر الأغشية المؤدية إلى الحويصلات الهوائية بواســطة الإنتشار البسيط. وتتوقف كمية المادة السامة الموجودة داخل الرئة عــلى ســرعة عملية التنفس والإحتفاظ بالهواء داخل الرئة وعلى ذلك فإن معــدل نفــاذ المــادة الســامة عبر الجهاز التنفسي يتوقف على معدل تهوية الحويصلات الهوائية Alveolar ventilation rate

والمــواد السامة التى تدخل عن طريق الجهاز التنفسي محمولة مع الهواء يطلق عليها airborne toxicants ويوجد منها قسمان:

القسم الأول: يشمل المذيبات والأبخرة والغازات، وهذا النوع من المركبات يدخل بسهولة ويصل إلى الحويصلات الهوائية.

القسم الثاني: عبارة عن مركبات في صورة دقائق تسمى particulate form وتشمل الإيروسولات والدخان والجزيئات وغيرها، وعملية دخول الإيروسولات والمواد الصلبة الدقيقة من خلال الجهاز التنفسي يحكمها العديد من العوامل التي قد تسهل أو قد تعوق عملية الدخول.

وللحكم على كفاءة الجهاز التنفسي وقدرته على حجز أو منع دخول المواد السامة نعطى مثالا على عمال مناجم الفحم الذين يتعرضون إلى حوالي ٦ كيلوجراما من غبار الفحم كمتوسط عام خلال حياتهم الوظيفية، وبعد وفاة بعض هؤلاء العمال تم تشريح جثثهم فكانت كمية غبار الفحم الموجود بالرئة لا تزيد عن ١٠٠ جم في المتوسط ويفسر ذلك على أن عملية تبادل الهواء أثناء التنفس وسرعة هذه العملية يقلل من فرصة تواجد المواد الصلبة داخل الرئة ويعمل على طرح هذه المواد الصلبة إلى الجزء العلوي من الجهاز التنفسي بالإضافة إلى أن حجم هذه الجزيئات الصلبة وميلها للتجمع مع بعضها أو قابليتها للترسيب يحد من دخول وانتشار هذه المواد الصلبة إلى داخل الجهاز التنفسي. وقد وجد أن الحبيبات التي لها حجم أكبر من ٥ ميكرون يتم حجزها عند منطقة الأنف بلعوم nasal pharyngeal والحبيبات الأقل من ٢ ميكرون يتم حجزها عند منطقة الشعيبات القصبية tracheobronchiolar حيث يتم خروجها لأعلى مع المادة المخاطية الموجودة ويقدر متوسط نصف العمر لهذه الحبيبات بأقل من خمسة ساعات وهذه الطريقة تخلص الرئة من حوالي ٨٠ % من المواد الصلبة التي تصلها وبعض المواد الصلبة تحجز أثناء مرورها في الأنف أو قد تتحرك إلى فتحة المزمار في أعلى الحنجرة ويتم بلعها وتدخل إلى الجهاز الهضمي، وإلى جانب هذه الطرق التي تتخلص بها الرئة من

المـــواد الســـامة فإنهـــا أيضــــا تتخلص من بعض المواد السامة عن طريق ميكانيكيـــة الــــ Phagocytosis ويحـــدث ذلك خلال القصبة الهوائية أو خلال الأهداب المخاطية، والجزيئات الصغيرة جدا والسموم الغازية يحدث لهـــا إمتصاص عند منطقة الحويصلات الهوائية ثم يحدث إتزان لهذه المواد بين الهواء الموجود داخل الرئة وبين الدم الذي يمر خلال الشعيرات الدموية الموجـــودة بالرئـــتين، وتتوقف حركة المادة السامة أو الغازات السامة مع الـــدم عـــلى مدى ذائبيتها في الدم فإذا كانت ذائبيتها قليلة في الدم فإن جزء صـــغير مـــنها هو الذي ينقل من الرئة بواسطة الدم، والوقت اللازم مروره لكـــي يحـــدث إتزان بين تركيز المادة السامة في الدم والهواء الموجود داخل الرئة يصل إلى حوالي عشرة دقائق للغازات الغير ذائبة نسبيا في الدم أما في حالـــة المواد الغازية التى لها ذوبان عالي في الدم فإنها تصل إلى الدم مع كل تنفس.

٢-٤- الـدم والليمف كحامل وناقل للمواد السامة

Blood and lymph

ويجـــدر هنا الإشارة إلى مكونات وتركيب الدم طالما أنه هو الوسيط لـــنقل المواد عموما من وإلى أنسجة الجسم المختلفة، وكذلك السائل الليمفاوى لأنه أيضا له دور في عملية نقل المواد المختلفة داخل الجسم.

الـــدم عبارة عن سائل لزج أحمر اللون يملأ القلب والأوعية الدموية المتصلة به وتبلغ كمية الدم في الجسم حوالي 70 ml /kg من وزن الجسم، كمـــا أن درجـــة حموضـــة الدم حوالي 7.4 ، ويقوم الدم بإمداد جميع خلايا وأنســـجة الجســـم المختـــلفة بالأكسيجين والغذاء ويندفع الدم عادة إلى جميع أعضاء الجسم بواسطة عضلة القلب.

٢-٤-١- تركيب الدم

ويـــتركب الدم من البلازما وكرات الدم الحمراء والبيضاء والصفائح االدموية.

٢-٤-١-١- البـــلازما Plasma

وهـــو عـــبارة عن سائل مائي القوام تسبح فيه مكونات الدم الأخرى وهـــو يشـــكل ٥٥ % من حجم الدم، ويشكل الماء حوالي ٩٠ % من وزن البلازما حيث يتعلق أو يذوب فيه الكثير من المواد والجزيئات ويحتوي أيضا عـــلى حوالي ٦ ـــ ٨ % بروتينات مثل الألبومين albumin ، وجلوبيولين globulin ، وفيبريـــنوجين fibrinogen وتسمى بروتينات بلازما الدم ، أما النســـبة الـــباقية من مكونات البلازما وهي حوالي ٣ % مواد كيماوية أخرى مـــثل الجلوكوز والدهون وأملاح غير عضوية ومواد نتروجينية مثل اليوريا ومركـــبات حيويـــة مثل الفيتامينات والأنزيمات والهرمونات وأجسام مضادة وغازات الدم مثل الأكسيجين وثاني أكسيد الكربون والنتروجين.

٢-٤-١-٢ كرات الدم الحمراء
Red blood cells (RBC)- (Erythrocytes)

وهـــي عـــبارة عـــن خلايا مستديرة عديمة النواة في معظم الثدييات وليـــس لهـــا القـــدرة على الإنقسام، وتتكون هذه الخلايا في الجنين في الكبد ونخـــاع العظم وفي دور البلوغ تتكون في نخاع العظم الأحمر فقط، ويتراوح عمـــر الكـــرية الحمراء بين ١٠ ـــ ١٢٠ يوما وتتلف بتأثير الخلايا النسيجية histocytes فـــي الكـــبد والطحال، وكرات الدم الحمراء مرنة بحيث يسهل ضـــغطها ممـــا يساعد في مرورها خلال الشعيرات الدموية الدقيقة، ويختلف عـــدد كـــرات الـــدم الحمـــراء عـــلى حسب العمر والجنس والحالة الصحية والغذائيـــة، وتـــتكون كـــرات الـــدم الحمراء من حوالي ٦٢ ـــ ٧٢ % ماء،

وحوالـــي ٣٥ % مواد جافة والتى من أهمها الهيموجلوبين فهو يمثل ٩٥ % مـــن تـــلك المواد الجافة والباقي عبارة عن بروتينات ودهون وفيتامينات وجـــلوكوز وأنزيمات وأملاح معدنية ، ويعتبر الهيموجلوبين hemoblobin مـــن أهـــم المواد البروتينية في كرات الدم الحمراء وهو عبارة عن بروتين معقـــد، ويحتوي كل جزيء هيموجلوبين على أربع وحدات متشابهة من الهيم الـــذي يحـــتوي عـــلى عنصـــر الحديد وكل منها شديد الميل إلى الإتحاد مع الأكســـيجين وبالـــتالي فإن كل جزيء هيموجلوبين يمكن أن يرتبط مع أربعة جزيئات أكسيجين عند تمام الأكسدة.

٢-٤-١-٣- كرات الدم البيضاء
White blood cells (WBC)- Leucocytes

وهي خلايا عديمة اللون تختلف عن خلايا الدم الحمراء في أنها أكبر حجما وأقل عددا وتحتوى على نواة أحادية أو مجزأة وبالتالي فهي لها القدرة على الإنقسام، ولها أيضا القدرة على الحركة الذاتية فهي تتحرك حركة أميبية وتنتقل من مكان لآخر على عكس خلايا الدم الحمراء التي تنساب وتسبح في بلازمـــا الدم. وهذه الخلايا لها وظيفة دفاعية ومناعية للجسم من الميكروبات فهـــي تكـــون الأجسام المضادة antibodies التى تلتصق بالأجسام الغريبة المســـببة لـــلمرض وتـــبطل عملها وكذلك لها القدرة على إلتهام الميكروبات الجرثومية.

٢-٤-١-٤- الصفائح الدموية Blood plateletes (Thrombocytes)

وهـــي جســـيمات صغيرة جدا غير خلوية ، ولها علاقة قوية بعملية تجلط الدم أثناء الجروح أو النزيف.

ومـــن المعروف أن سريان الدم بقوة معينة في الأوعية الدموية يعنى أن الـــدم يضغط على جدران هذه الأوعية الدموية والتي بدورها تقاوم سريان

الدم فيها وهكذا ينشأ ضغط للدم على جدران الأوعية الدموية، ويتحكم في هذا الضغط ثلاثة عوامل هي قوة عضلة القلب، ودرجة مطاطية الأوعية الدموية التي تساعد في ضخ الدم، وكمية الدم ولزوجته، ويقاس ضغط الدم بمقدار إرتفاع عمود الزئبق، ويعرف منه نوعان:
الضغط الإنقباضي Systolic blood pressure وهو الضغط الذي ينشأ عندما تتقبض عضلات القلب (إنقباض البطين) وتدفع بالدم إلى الدورة الدموية ويكون هذا الضغط هو الأعلى دائما، االضغط الإنبساطي Diastolic blood pressure وهو الضغط الذي ينشأ عندما تسترخي عضلات القلب (إنبساط البطين) وتستقبل الدم ويكون هذا الضغط هو الأقل دائما، وهكذا يستمر القلب في عمله ما بين إنقباض وإنبساط دافعا الدم وما يحمله من مواد كيماوية مختلفة إلى جميع أنحاء الجسم.

ويمكن تلخيص وظائف الدم فيما يلي:

- نقل المواد الغذائية التي تمتص من القناة الهضمية إلى جميع أنسجة الجسم المختلفة.
- نقل الأكسيجين من الرئتين إلى جميع خلايا الجسم وأنسجته ، كما ينقل ثاني أكسيد الكربون من خلايا الجسم وأنسجته إلى الرئتين.
- حمل المواد الإخراجية نتيجة عمليات الميتابوليزم من خلايا الجسم إلى الكليتين.
- نقل الهرمونات من مراكز تكوينها إلى الأعضاء التي تتأثر بها.
- يساعد في حفظ درجة حرارة الجسم ثابتة وذلك عن طريق الأوعية الدموية التي تتسع أوتضيق حسب درجة حرارة الجسم وما يتبع ذلك من نقص أو زيادة الحرارة المفقودة من سطح الجسم.
- يساعد على حفظ التوازن المائي والضغط في الجسم، وتنظيم تركيز أيون الهيدروجين في أنسجة وأعضاء الجسم المختلفة.

- يساعد الجسم في الدفاع عن نفسه بواسطة كرات الدم البيضاء ضد الأجسام الغريبة والميكروبات التي تدخل الجسم.

٢-٤-٢- مكونات الليمف Lymph

وهو سائل عديم اللون يشبه بلازما الدم تقريبا ولا يحتوي على كرات دم حمراء ولكنه يحتوي على خلايا لمفية، ويحتوى على نسبة من البروتينات أقل من بروتينات الدم. يسير الليمف في الجسم ويختلف إسمه حسب مكان وجوده في الجسم، فإن وجد بين الخلايا سمي بالسائل الخلوي Intercellular (Interstitial) fluid ، وإذا وجد السائل في أوعية خاصة ليمفية Lymph vessele سمي بالسائل الليمفاوي.

وبذلك يتكون الليمف كسائل بين خلوي دموي يرشح من الشعيرات الدموية الشريانية ويبلل خلايا الجسم ويغمرها، وترجع أهمية الليمف إلى كونه واسطة بين الدم وخلايا الجسم المختلفة، حيث يرشح سائل دموي من خلال جدر الشعيرات الدموية الرقيقة محملا بالأكسيجين والمواد الغذائية أما معظم بروتينات الدم والعناصر الخلوية فلا تتمكن من النفاذ خلال جدر الشعيرات الدموية، وعليه يغمر الليمف بما فيه من مواد غذائية ذائبة وأكسيجين ويبلل خلايا الجسم وتتم عملية التبادل بين سائل الليمف وبين خلايا الجسم، أي أن اللمف يزود خلايا الجسم بما تحتاجه من مواد غذائية ذائبة وأكسيجين وهرمونات وغيرها بينما يحمل منها نواتج العمليات الحيوية كنواتج عملية التنفس (غاز ثاني أكسيد الكربون) وعملية التحول الغذائي (مواد نتروجينية) ناقلا هذه النواتج إلى الدم عن طريق عودة بعض سوائل الليمف خلال جدر الشعيرات نفسها.

الباب الثالث

توزيـــع المبيـــدات

Distribution of Pesticides

الباب الثالث

توزيـــع المبيـــدات
Distribution of Pesticides

٣-١ - مقدمة

تحمـــل المـــادة السامة مع تيار الدم بعد أن يتم نفاذها وإمتصاصها، حيث أن الدم هو الناقل الرئيسي للمواد السامة وهو الذي يقوم بتوزيعها على بقيـــة أنسجة الجسم المختلفة في الفقاريات vertebrates أما في اللافقاريات invertebrates فـــإن ســـوائل الجســـم body fluid-hemolymph هـــي المســـئولة عـــن توزيع المبيد على أنسجة الجسم المختلفة، وأيا كانت طريقة دخول المبيد إلى جسم الكائن الحى فإنه سوف يحمل مع تيار الدم لكي يتوزع عـــلى بقية أنسجة الجسم المختلفة وبصفة عامة فإن عملية التوزيع في البداية تكـــون ســـريعة ثـــم بعد ذلك يتوقف توزيع المبيد على سرعة ونمط الدورة الدمويـــة. وبما أن عملية توزيع المبيد تعتمد بشكل مباشر على أنسجة الجسم المختـــلفة فإنـــه لابد من معرفة أنواع أنسجة الجسم التي تتكون منها أعضاء وأجهـــزة الجسم المختلفة حتى نتمكن من فهم عملية توزيع المواد السامة فهما دقيقا.

٣-٢ - الأنسجة الحيوانية Tissues

النســـيج هو مجموعة من الخلايا التي تتشابه مع بعضها البعض في الشـــكل وتتفق في الوظيفة وتكون متماسكة عادة بمادة خلالية أو بينية تفرزها تـــلك الخلايا لتؤدي وظيفة أو أكثر في الجسم وعلى ذلك فإن كل مجموعة مـــن الخلايا المتشابهة في الشكل والتركيب تكون ما يسمى بالنسيج. وتختلف

الأنســـجة عـــن بعضها البعض في الحجم والتركيب وترتيب الخلايا والموقع وكمية ونوع المادة البين خلوية والوظيفة.

وتتضمن الكائنات الحية الحيوانية خمسة أنواع من الأنسجة الأساسية وهـــي النسيج الطلائي و النسيج الضام و النسيج العضلي و النسيج العصبي وأخيرا النسيج الوعائي ويجب أن نتعرف عليها جيدا حتى نستطيع فهم عملية توزيع المبيدات داخل جسم الكائن الحي.

أولاً: النسيج الطلائى Epithelium tissue

يـــبطن هذا النسيج السطح الداخلي والخارجي لبعض أعضاء الجسم المختـــلفة فهـــو يبطن الجهاز الهضمي والتنفسي والأوعية الدموية والقنوات الغدية، والنسيج الطلائي يتكون من ألياف شبكية تعمل على تدعيمه، كما أن خلايـــا هـــذا النسيج متراصة بجوار بعضها البعض ولذلك تكون المادة البين خـــلوية قليـــلة جـــدا، ويســـتقر النسيج الطلائي عادة على ما يسمى بالغشاء القـــاعدي basement membrane، ويتميز النسيج الطلائي بعدم إحتوائه عـــلى أوعية دموية ولذلك يصله الغذاء بطريقة الإنتشار من الطبقة التي تقع تحـــته كما أن بعض خلايا هذا النسيج لها زوائد هدبية cilia، ويمكن حصر وظـــائف النسيج الطلائي في أنه يشكل غطاءا سطحيا يتكون من مادة قرنية لوقايـــة الجســـم من المؤثرات والصدمات الخارجية كما في النسيج الطلائي لســـطح الجلد ، كما أنه يقوم بإفراز مواد كيماوية عضوية تعمل على توازن الجســـم فسيولوجيا كما في إفراز الهرمونات من الغدد الصماء وإفراز مواد مختـــلفة خـــارج الجســـم منها ما يعمل على حفظ درجة حرارة الجسم ثابتة كالعـــرق ومـــنها ما يعمل على ترطيب الجسم وحفظه لينا كما في إفرازات الغـــدد الدهـــنية، كمـــا يقوم النسيج الطلائي بإفراز أنزيمات من غدد خاصة للمســـاعدة في هضم وإمتصاص المواد الغذائية وإيصالها للدم كما في النسيج الطلائي المبطن للقناة الهضمية، وتوجد أقسام عديدة للأنسجة الطلائية منها:

أ- الأنسجة الطلائية البسيطة Simple epithelial tissues

وتتألف من صف واحد من الخلايا المتراصة على الغشاء القاعدي ومنها النسيج الطلائي البلاطي simple squamous epithelial tissue والنسيج الطلائي المكعبي simple cuboidal epithelial tissue والنسيج الطلائي العمودي simple columnar epithelial tissue

ب- الأنسجة الطلائية الطبقية Stratified epithelial tissue

وتختلف عن الأنسجة الطلائية البسيطة في أنها تتركب من صفين أو أكثر من الخلايا، الصف العلوي منها يجاور تجويف العضو بينما الصف السفلي يستقر على الغشاء القاعدي، وبين الصف العلوي والسفلي توجد صفوف غير منتظمة الشكل مضلعة ويكون موقع النواة في عدة مستويات ويسمى النسيج الطبقي على أساس شكل الطبقة أو الصف الخارجي.

ومن الأنسجة الطلائية الطبقية: النسيج البلاطي stratified squamous epithelial tissue، والنسيج المكعبي stratified cuboidal epithelial tissue، النسيج العمودي stratified columnar epithelial tissue، النسيج الإنتقالي stratified transitional epithelial tissue والنسيج الكاذب pseudostratified epithelial tissue والنسيج المهدب pseudostratified columnar ciliated epithelial tissue

جـ- الأنسجة الطلائية الغدية Glandular epithelial tissues

الغدة عبارة عن خلية أو مجموعة من الخلايا الطلائية المتخصصة في الإفراز تجمعت مع بعضها وكونت ما يسمى بالنسيج الغدي، وتوجد غدد أحادية الخلية مثل الخلايا الغدية الكأسية goblet cells وهي تنتشر في بطانة القناة الهضمية، وتوجد غدد عديدة الخلايا مثل الغدد الدهنية والعرقية، وقد تكون الغدة خارجية الإفراز exocrine gland إذا كان لها قناة ناقلة، وقد تكون الغدة داخلية الإفراز endocrine gland إذا كان ليس لها قناة وتسمى هذه الأخيرة بالغدة الصماء وتكون محاطة بأوعية دموية لنقل

إفـــرازاتها، والغـــدد ذات الإفراز الخارجي تنقسم على حسب شكل وحداتها الإفـــرازية إلى غـــدد أنبوبية tubular glands، وغدد حويصلية alveolar glands ، غـــدد كيسية saccular glands وتكون الغدد بسيطة إذا كان لها قناة واحدة مثل الغدد العرقية والدهنية، وتكون الغدة مركبة إذا كان لها قنوات ناقـــلة مـــتفرعة بالإضـــافة إلى القـــناة الرئيســـية ومن أمثلتها الغدد اللعابية والبنكرياس والخصيتين والكبد.

ثانياً: النسيج الضام Connective tissue

يشـــمل مجموعـــة مختلفة من الأنسجة ويعمل هذا النسيج على ضم وربـــط أنســـجة وأعضاء الجسم المختلفة كما أنه يشكل دعامة أساسية للجسم كمـــا في نسيج العظم والغضاريف والأوتار والأربطة، ويتميز النسيج الضام بـــأن خلايـــاه قليلة ومتباعدة بعضها عن بعض ولذلك فهو يحتوي على كمية كـــبيرة مـــن المـــادة البين خلوية، وقد تكون هذه المادة صلبة كما في العظم bone أو تكون نصف صلبة كما في نسيج الغضروف cartilage أو تكون سائلة كما في نسيج الدم والليمف، والنسيج الضام نوعان أصلي وهيكلي.

أ- النسيج الضام الأصلي Connective issue proper

وظيفته ربط أنسجة وأعضاء الجسم المختلفة، ويتكون هذا النسيج من مجموعـــة من الألياف تسمى الألياف البيضاء والصفراء والشبكية. والألياف الصـــفراء تعطي مرونة للنسيج حيث أنها تتكون من مادة مرنة elastic أما الألياف البيضاء فهي تتكون من مادة بروتينية تسمى collagen، ومن أنواع النسيج الضام الأصلي:

- النسيج الضام البينى Areolar loose connective tissue

ويـــتركب هذا النسيج من عدد كبير من الألياف المتقاطعة في جميع الإتجاهـــات وتحصـــر بيـــنها فجوات هوائية، أما المادة الخلالية التي تربط الأليـــاف مـــع بعضها فهي عبارة عن مادة بروتينية متجانسة تسمى ميوسين

mucine ينتشـــر فيهـــا أنـــواع عديـــدة مـــن الخلايا مثل الخلايا الملتهمة macrophages والخلايـــا الـــليفية fibroblasts والخلايـــا حاملة الألوان chromatophores والخلايا الدهنية fat cells وخلايا الدم الليمفية والخلايا الـــبلازمية leucocytes، ويوجـــد هذا النسيج تحت الجلد في منطقة الأدمة وبيـــن العضـــلات ويتميز بأنه متوسط الصلابة وشديد المرونة ويزداد عدد الأليـــاف البيضـــاء white (collagenous) fibers فـــي هـــذا النســـيج بالمقارنة بالألياف الصفراء yellow (elastic) fibers أو الألياف الشبكية reticular fibers التي توجد أيضا في هذا النسيج.

- النسيج الضام الليفي Fibrous connective tissue

وهـــنا تختـــلف نسبة الألياف الى بعضها على حسب درجة المرونة المطـــلوبة في النسيج. فنجد أنه في الأوتار tendons التي تربط العضلات بالعظام تكون فيها نسبة الألياف البيضاء كبيرة وذلك يجعل النسيج غير مرن، أمـــا اذا زادت نسبة الألياف الصفراء في النسيج كما في حالة الأربطة التي تـــربط العظام بعضها ببعض فان ذلك يؤدي الى زيادة مرونة النسيج، ولكن بصفة عامة يكون عدد الألياف البيضاء في هذا النسيج أكثر من الصفراء.

- النسيج الضام المرن Elastic connective tissue

فـــي هـــذا النسيج يزداد عدد الألياف الصفراء على نظيرتها البيضاء وتكون مرتبة في حزم وتتميز بمرونتها وتحملها للشد كما في الأربطة.

- النسيج الضام الدهني Adipose connective tissue

ويـــتكون هذا النسيج من خلايا دهنية كثيرة العدد وهذه الخلايا تمتلئ بالدهون على حساب السيتوبلازم، وهذا النسيج يشكل طبقة عازلة للجسم كما أنه مخزن للطاقة.

- النسيج الضام الشبكي Reticular connective tissue

وتــزداد فيــه نســبة الألـيــاف الشــبكية ويكثر هذا النسيج في الكبد والطحال.

-النسيج الضام المخاطي Mucus connective tissue

يتميز بأن ألياف وخلاياه قليلة العدد وخلاياه نجمية الشكل تنغمس في مادة خلالية شبه سائلة جيلاتينية.

ب- النسيج الضام الهيكلي Skeletal connective tissue

ويشمل هذا النسيج العظام والغضاريف ويكون الهيكل الداخلي لجسم الفقاريـــات ولذلك يعتبر دعامة الجسم، وتختلف المادة البين خلوية حسب نوع النســيج فهـــي إما تكون صلبة كما في حالة العظام أو نصف صلبة كما في حالـــة الغضـــاريف، ويمـــتاز هذا النسيج عن الأنسجة الأخرى بقدرته على الـــتكاثر الســـريع ويظهر ذلك عند كسر العظام وسهولة إلتئامها وتكون نسيج جديد عند موضع الكسر. وهناك نوعان من النسيج الضام الهيكلي هما العظم والغضروف.

العظم Bone

يـــتميز العظـــم بصـــلابته بســـبب ترسب أملاح فوسفات وكربونات الكالسيوم ضمن المادة العضوية الرقيقة التي تحوي الماء أيضا والذي يختلف كميـــته بالنسبة لحالة العظم، والمادة البين خلوية هنا عبارة عن مادة عضوية بروتينية تسمى العظمين ossein وتشكل حوالي ٣٥ %من العظم، والعظام عند تكوينها لا تكون بالصلابة التي نألفها وهي إما أن تنشأ من غضاريف لا تلـــبث أن تـــتآكل ويحـــل محلها خلايا عظمية ويسمى هذا النوع من العظام بالعظـــام الغضـــروفية كما في عظام العمود الفقري والأطراف، أو تنشأ من خلايـــا عظمية أصلية وترسبات أملاح الكالسيوم وتسمى بالعظام الغشائية أو

الكلسية كما في عظام الوجه والجمجمة، وبصفة عامة هناك نوعان من النسيج العظمي هما:

- **النسيج العظمي الإسفنجي Cancellous (spongy) bone**

ويوجد في نهايات العظام الطويلة ويحتوي على فراغات واسعة تعترضها حواجز عظمية متشابكة من أحجام وأشكال مختلفة تكسب العظم المناعة والقوة.

- **النسيج العظمي الصلد Compact bone**

ويوجد في الأجزاء الخارجية من العظام ويوجد بالعظم قنوات تسمى هارفس Haversion canal تحتوي على أوعية دموية لتغذية النسيج.

الغضروف Cartilage

ويتميز الغضروف بأنه صلب ولكنه على درجة من المرونة وهو يغطي سطوح التمفصل بين العظام كما يشكل أجزاء معينة في الهيكل الداخلي، ويتركب الغضروف من خلايا غضروفية chodrocytes بينها مادة خلالية بروتينية تسمى الغضروفين chondrin ويحيط بالغضروف من الخارج غشاء ليفي يسمى الغشاء الغضروفي وهو مزود بالأوعية الدموية والأعصاب. ويوجد ثلاثة أنواع من الغضاريف تختلف على حسب تركيب المادة الخلالية وهي:

- **الغضروف الشفاف أو الزجاجي Hyaline cartilage**

وهو أكثر الغضاريف إنتشارا ومنه ينشأ العظام ، وتكون هنا المادة الخلالية شفافة رائقة، وهذا الغضروف يكون صلب بشكل عام ومن أمثلته غضاريف الضلوع rib costal والحنجرة والقصبة الهوائية وغضروف الأنف.

– الغضروف المطاطي Elastic cartilage

وهـــو غضروف مرن وتحتوي المادة الخلالية علي أليافا صفراء مما يكســـب الغضـــروف هـــذه المرونة كما في غضاريف الأذن ولسان المزمار والأنف.

– الغضروف الليفي Fibrous cartilage

يمـــتاز الغضروف الليفي بإحتواء مادته الخلالية على حزم من ألياف بيضـــاء تنفصـــل كـــل واحـــدة عـــن الأخرى بمسافات ضيقة، ويختلف هذا الغضـــروف عن النوعين السابقين بعدم إحتوائه على غلاف خارجي، ويوجد هـــذا الغضـــروف فـــي الأقـــراص بين الفقرات وفي مناطق إتصال الأوتار بالعظام.

ثالثاً: النسيج الوعائى Vascular tissue

يعتـــبر هذا النسيج نوعا خاصا من النسيج الضام ولكن عموما يقصد بالنســـيج الوعـــائي الـــدم والليمف، ويتميز النسيج الوعائي عن بقية الأنسجة الضامة بأن المادة الخلالية سائلة تسمى البلازما وفيها تسبح الكريات الدموية blood corpuscles

رابعاً: النسيج العضلى Muscle tissue

يعتبر أكثر أنسجة الجسم إنتشارا حيث يشكل حوالي ٤٠ % من وزن الجســـم ويتكون من خلايا مطاولة تسمى ألياف fibers، ويتميز بقدرته على الإنقـــباض والإنبســـاط وتنتشر الأوعية الدموية بين الألياف العضلية لتغذية النسيج، وتنقسم الأنسجة العضلية إلى الأنواع التالية:

– الأنسجة العضلية الملساء Smooth muscular tissue

وهـــي أليـــاف مغـــزلية الشكل ويختلف حجمها بالنسبة لموقعها في الجسم.

- الأنسجة الهيكلية (المخططة) Skeletal (straited) muscular T.

تتكون من خلايا إسطوانية الشكل عديدة النوى يحاط كل منها بغشاء شفاف رقيق يسمى ساركوليما sarcolemma ويعرف سيتوبلازم الليف الواحد بـ sarcoplasm الذي يضم عدد كبير من لويفات عضلية تمتد بطول الليف الواحد وبصورة متوازية.

- النسيج العضلي القلبي Cardic muscular tissue

وهذا النسيج يختلف عن الأنسجة الأخرى في أنه غير إرادي حيث أن العضلة القلبية تشكل وحدة وظيفية وهي نشر موجة النبض في العضلة القلبية، وتتداخل الألياف العضلية القلبية مع بعضها البعض.

خامسا: النسيج العصبى Nervous tissue

وهو المسئول عن استقبال المؤثرات المختلفة التي تقع على الجسم سواء من الخارج أو الداخل وبالتالي يجعل الإنسان على إتصال مباشر مع ما يحدث في داخل الجسم أو خارجه كما أنه يعتبر مركزا أساسيا لأعضاء الحس المختلفة والتفكير والوعي وغيرها. ويتكون النسيج العصبي من جزئين هما: الخلايا العصبية Nervous cells، وخلايا الغراء العصبي Glial cells وتربط خلايا الغراء العصبي الخلايا العصبية بعضها ببعض وبالتالي تعمل على تدعيم النسيج العصبي، وتحاط كل خلية عصبية بحوالي عشرة خلايا غرائية.

٣-٣ - توزيع المواد السامة على أنسجة الجسم

Tissue distribution

إذا رجعنا بعد ذلك إلى توزيع المواد السامة على أنسجة الكائن الحي المختلفة نجد أن هناك مواد كيماوية عديدة تختزن ولا تميل للتوزيع خلال أنسجة الجسم نتيجة لخصائصها الفيزيقية والكيماوية أو نتيجة لبعض

الخصـــائص الفســـيولوجية لـــلكائن الحى مثل المحتوى الدهني في الأنسجة وكذلك كمية الدم التى تصل إلى الأنسجة المختلفة perfusion or blood flow وغيرها من العوامل الأخرى مما يؤدى إلى حجز المادة السامة فى عضو أو نســيج معين وسوف يتم شرح ذلك تفصيليا عند الحديث عن حركية المبيدات حيــث تــتراكم تلك المواد فى الأنسجة الدهنية أو فى الأنسجة ذات المحتوى الدهـــنى العـــالى والتى تصل إليها كميات قليلة من الدم والتى نطلق عليها peripheral compartments وعندما تدخل المادة السامة جسم الكائن الحى وتصـــل إلى تيار الدم blood stream تتوزع على أنسجة الجسم المختلفة، وبما أن الـــ central compartments هي الدم والأنسجة التى يصل إليها كميـــات كـــبيرة من الدم highly perfused مثل الكبد نجد أن كمية المبيد لا تـــتزايد فى مثل هذه الأنسجة بل تتناقص لأن الدم يقوم دائما بحمل المبيد من هـــذه الأنســـجة نتيجة الكميات الكبيرة من الدم التى تمر بإستمرار على هذه الأنســـجة وخـــلال فـــترة معيـــنة يصـــل المبيد إلى الأنسجة الفقيرة فى الدم peripheral compartments لـــكى يحجز ويخزن فيها، ولكى يخرج المبيد مـــن الجســـم بشـــكل نهـــائى لابـــد أن ينتقل أولا من هذه الأنسجة إلى الـــ central compartments ولكـــن ذلـــك يحدث بمعدل قليل جدا حيث تخرج كميـــة مـــبيد ضئيلة من الـــ peripheral compartments إلى الدم ثم إلى الكـــبد وتتحول ميتابوليزميا فى الحال بواسطة الأنزيمات الموجودة فى الكبد وتخـــرج الـــنواتج الميـــتابوليزمية لتلك المادة السامة عن طريق الكلية خلال الـــبول أو تخـــرج مـــع البراز. وعلى ذلك نجد أن عملية التوزيع للمركبات المحبة للذوبان فى الدهون تعتمد على كمية الدم التى تصل إلى عضو معين، ويوضح جدول (٣-١) كمية الدم باللترات التى تصل إلى الأنسجة المختلفة لكل دقيقة مقارنة بكتلة النسيج كنسبة مئوية من وزن الجسم.

جدول (٣-١): تدفق الدم إلى الأعضاء والأنسجة المختلفة

Table(3-1): Blood flow to various organs and tissues

Tissue	Blood flow (L/min)	Tissue mass (% body weight)
Brain	0.75	2.0
Liver	1.55	3.5
Kidney	1.20	0.5
Cardiac muscle	0.25	0.5
Skeleton muscle	0.80	48.0
Skin	0.40	6.5
Fat	0.25	14.0

كمـــا أن وجـــود المركب المحب للذوبان فى الدهون فى نسيج معين يعتمد على محتوى النسيج من الدهن وعلى كمية الدم التى تغذى هذا النسيج. ويوضح جدول (٣-٢) توزيع مبيد DDT على الأنسجة المختلفة فى الأرنب بعد ٩٠ دقيقة من حقن المبيد عن طريق الوريد بمعدل 100 mg/kg b.wt.

جدول (٣-٢): العلاقة بين المحتوى الدهنى وكمية الدم فى الأنسجة ومستوى المبيد

Table(3-2): Tissue insecticide levels in relation to average lipid content and blood flow in rabbits

Tissue	Lipid (%)	Blood flow L/min/kg	Residue level of DDT (µg/g)
Muscle	1.7	0.250 – 0.300	26.3
Brain	8.3	0.615	40.6
Kidney	3.2	3.330	87.1
Heart	2.7	0.833	104.7
Liver	3.8	0.680	207.2
Fat	90.9	0.025	39.3

وتوضـــح هـــذه النتائج أن الـــ muscles تحتوى على أقل كمية من المـــبيد بالمقارنة بالأنسجة الأخرى وقد يرجع السبب في ذلك إلى أنها تحتوى

علـى كميـة من الدهن أقل من بقية الأنسجة الأخرى مع أن كمية الدم التى تصـل إلى هذا النسيج تعتبر كمية معقولة، وبالمقارنة نجد أن النسيج الدهنى يحـتوى كميات متقاربة من الموجودة في العضلات على الرغم من أن كمية الـدم الـتى تصل إلى النسيج الدهنى صغيرة جدا فهي حوالى ٠,١من كمية الـدم التى تصل إلى العضلات ولكن يعوض ذلك المحتوى العالى من الدهن فى الأنسـجة الدهنية فهو حوالى ٩٠ مرة أكثر من الموجود فى العضلات، ونسـتنتج من هنا أن طبيعة التركيب الكيماوى مهمة جدا فى عملية التوزيع، ومـن ناحيـة أخرى نجد أن مستويات الـ DDT فى الكبد والكليتين والقلب عاليـة لأنها تصل إليها كميات كبيرة من الدم إلى جانب أن محتواها الدهنى يعتـبر جيـد، وقد وجد أنه بعد ٢٤ ساعة من تطبيق المبيد تم حجز معظم كميـات المـبيد فى النسيج الدهنى كمحصلة لعملية إعادة التوزيع مرة أخرى ولأن كمية هذا النسيج كبيرة ومحتواها الدهني عالي جدا.

جدول (٣-٣) مقارنة بين حجم الأنسجة المختلفة وكمية الدم التى تصل لكل نسيج فى كل من الفأر rat والإنسان.

Table(3-3): Tissue volume and blood flow parameters for a pharmacokinetic model for the rat and for man

Compartment	Volume (ml)		Blood flow (ml/hr)	
	Rat	man	Rat	Man
Blood	22.5	5400	-	-
Liver	10.0	1700	960	87000
Muscle	125.0	30370	450	36000
Skin	40.0	7880	10	7800
Adipose tissue	17.5	10123	24	12000
Intestinal tissue	7.0	1000	336	66000
Intestinal lumen	7.7	1700	-	-

Values are based on a standard 250g rat and 70kg man.

والمركــبات المحــبة للذوبان فى الدهون لا تميل إلى التراكم إذا كان هناك تعرض مستمر لكميات ثابتة نسبيا من المبيد حيث تصل كمية المبيد فى الأنســجة إلى حالة الاتزان plateau ثم تبدأ فى التناقص بالرغم من إستمرار الــتعرض لفترات طويلة، وفى تجربة أجريت على الــ dogs بتغذيها يوميا على مبيد Dieldrin بمعدلات مختلفة من المبيد وهى: 0.005, 0.050, or 0.200 mg/kg b.wt. لفــترة تــتراوح بين ٢-٥ سنوات أوضحت النــتائج أن المــبيد يصـــل إلى مرحلة الإتزان plateau بعد حوالى ١٠٠ أســبوع مـــن التغذية على المعدلات المنخفضة من المبيد (0.005, 0.050 mg/kg) ولكنه يصل إلى الــ plateau بعد حوالى ٢٠ أسبوع من التغذية على الجرعة العالية (0.200 mg/kg) ثم بعد ذلك يتناقص ببطيء.

وقـــد ذكر العالم (1985) Matsumura فى دراسته التجميعية عن توزيع المبيدات أن مركب dihydroheptachlor وصل إلى أعلى مستوياته فى معظـــم أنســجة الجسم المختلفة بعد حوالى ثلاث ساعات من حقنه فى وريـــد ذكـــور الفـــئران Rat بينما كان أعلى مستوى له فى كل من الأمعاء والكـــبد ومحـــتويات المعـــدة بعـــد حوالى ٥-٧، ١٢، ١٦ ساعة على الـــترتيب، ثـــم بعـــد ذلـــك بدأت كمية المبيد فى التناقص فى جميع الأنسجة موضحة إعادة توزيع المبيد ونواتج تحوله الميتابوليزمية إلى المعدة والأمعاء. وقـــد ذكر أيضا أنه عند إعطاء مبيد Dieldrin لكل من rat and mouse عـــن طريق الفم فإن المبيد يختفى بسرعة من الدم ويتوزع على بقية أعضاء الجسم خلال الدقائق الأولى من المعاملة، كما وجد أن أعلى كميات من المبيد تـــتركز فى المخ والكبد والرئتين والقلب ثم تناقصت هذه الكميات بعد مرور ٨٠ دقيقة وأعيد توزيع المبيد مرة أخرى إلى المعدة والأمعاء والنسيج الدهنى كذلـــك أوضـــح أنه عند حقن مبيد الـــ Dieldrin خلال الوريد في الماعز والخراف فإن تركيز المبيد يتناقص من الدم حتى ١٢ ساعة من المعاملة بينما

يـــزداد تركيـــزه في الصفراء والبنكرياس، كما وجد أنه يتركز بقوة في الـــ saliva الـــناتجَة عن إفرازات جميع الغدد فى الساعة الأولى من التطبيق ثم يقل بعد ذلك فى الساعات التالية ثم يبدأ ثانية فى التزايد تدريجيا وذلك يعنى أن المـــبيد يدخـــل مـــرة أخـــرى مـــع تيـــار الـــدم إلى المعـــدة والأمعاء gastrointestinal system مـــن خـــلال الـــلعاب والصـــفراء وعصـــارة البنكرياس.

وقد وجد أن مبيد methamidophos يمتص من معدة الفأر mouse بعـــد تطبيقه عن طريق الفم ويصل إلى الدم بسرعة فى خلال ١٥ دقيقة من المعامـــلة، وقد وصل تركيز المبيد إلى ذروته بعد ١٦ ساعة بنسبة تصل إلى ٥,٥ % من الجرعة المعطاة للفأر ثم تناقصت مع مرور الوقت حتى وصلت إلى ١,٦% بعـــد ٧٢ ســـاعة مـــن المعامـــلة حيث كانت فترة نصف العمر half-life للمـــبيد حـــوالى ٣٦ ســـاعة. وعـــند دراســـة توزيـــع كل من الميـــثأميدوفوس والأســـيفات المعـــلم فى أنثى الفأر الحامل rat بعد إعطائه جـــرعة فميـــة واحدة من أي منهما تم توزيع كل من المبيدين على الأنسجة المختلفة كما هو موضح بالجدول (٣-٤ ، ٣-٥).

وكذلك فى دراسة أخرى أجريت على مبيد الأميترين فى أنثى الفأر rat بعـــد إعطائهـــا المبيد عن طريق الفم وجد أن الأمترين وصل إلى ذروته فى كـــل مـــن الـــدم و المـــخ بعد حوالى ١٢ ، ٢٤ ساعة من المعاملة على الـــترتيب ثـــم بدأت كميات المبيد تتناقص بعد ذلك وكانت فترة نصف العمر للمبيد حوالى ٣,٥٨، ٤ يوما فى كل من المخ والدم على الترتيب.

جدول (٣-٤): مستويات مبيد ميثأميدوفوس المعلم فى الأنسجة المختلفة فى الفئران بعد المعاملة

Table(3-4): Concentration of radioactive materials in various tissues and body fluids of pregnant Sprague-Dawley rats after a single oral dose of 8 mg (8µCi) methamidophos.

Tissue	Time after dosing (hrs)				
	10 min	1	6	24	48
Plasma	245.1	128.9	49.54	21.9	16.2
Liver	133.0	154.2	173.9	130.6	70.6
Lung	150.5	248.8	105.9	73.6	46.6
Kidney	223.3	280.9	184.0	112.2	66.9
small intestine	784.1	1406.2	234.2	117.9	71.7
Stomach	87.2	132.3	93.3	131.8	88.9
Brain	56.1	100.9	53.13	18.86	13.1
Adipose tissue	16.4	37.1	20.3	9.6	8.3
Placenta	96.8	124.7	74.3	75.7	32.9
Fetus	78.6	109.9	85.7	49.2	29.5

Concentrations are expressed as ng of methamidophos equivalents/g of fresh tissue or ml body fluid.

جدول (٣-٥): مستويات بين أسيفات المعلم فى الأنسجة المختلفة فى الفئران بعد المعاملة

Table(3-5): Concentration of radioactive materials in various tissues and body fluids of pregnant Sprague-Dawley rats after a single oral dose of 40 mg (6.4µCi) acephate.

Tissue	Time after dosing (hrs)				
	10 min	1	6	24	48
Plasma	96.3	183.6	241.9	133.6	42.9
Liver	510.7	629.4	398.0	273.6	124.6
Lung	157.7	210.5	174.2	143.7	114.6
Kidney	210.7	306.2	147.4	200.3	118.9
Small intestine	282.9	502.6	503.9	311.5	295.8
Stomach	11647.8	19367.4	2036.1	546.4	132.2
Brain	46.3	80.2	28.5	32.4	28.0
Placenta	67.2	165.1	78.5	106.4	73.7
Fetus	60.5	98.9	125.2	68.5	68.0

Concentrations are expressed as ng of acephate equivalents/g of fresh tissue or ml body fluid.

٣-٤- طرق تحليل المبيدات التى تم توزيعها على أنسجة الجسم المختلفة:

الطريقة الأولى

وتستخدم فيها المبيدات العادية cold material ويجب أن تكون على درجة عالية من النقاوة حتى لا يكون هناك تأثير لأي مواد متداخلة على توزيع المبيد داخل الجسم وهنا يفضل إستخدام pure or technical compounds وتتم طريقة التحليل أو التقدير على النحو التالى:

أ- يتم إعطاء حيوانات التجارب مثل الفئران rats or mice أو خنازير غنيا أو غيرها من حيوانات التجارب الأخرى جرعة من المبيد مرة واحدة أو عدة مرات عن طريق الفم أو بالحقن أو بأى طريقة على حسب نوع الدراسة، ويجب أن تكون تلك الجرعة غير مميتة للحيوان sub-lethal dose ويتم وضع الحيوان فى الـ metabolism cage حتى يمكن جمع العينات المختلفة مثل البول والبراز وغيرها على فترات زمنية مختلفة.

ب- عند الأزمنة التى نرغب فى تحليل المبيد عندها يتم تخدير الحيوان ثم يتم تشريح الحيوان وأخذ عينات من الدم عن طريق عمل ثقب فى القلب heart puncture ثم نسحب عينة الدم المطلوبة بواسطة سرنجة بها هيبارين حتى لا يتجلط الدم، ويمكن أن نفصل البلازما عن كرات الدم الحمراء بعملية الطرد المركزى، يتم أيضا تشريح واستخراج أنسجة الجسم المختلفة مثل المخ والكبد والطحال والكليتين وغيرها لتقدير كمية المبيد بها بعد الأزمنة المختلفة من إعطاء المبيد للحيوان.

جـ- يتم إستخلاص المبيد بالطرق العادية بإستخدام المذيبات العضوية المختلفة على حسب نوع المبيد ونوع النسيج حيث يتم طحن النسيج مع المبيد ثم الترشيح لأخذ المذيب، وعلى حسب نوع النسيج قد نعمل طرد

مركزي للمذيب ونأخذ الـ supernatant أو نعمل عملية partitioning مع مذيب آخر لا يمتزج مع المذيب الأول وهكذا يتم أخذ المبيد فى مذيب عضوي معين.

د- يـتم تجفيـف المسـتخلص بإستخدام أحد الأملاح اللامائية مثل كبريتات الصوديوم أو المغنسيوم اللامائية ثم يتم تركيز المستخلص ونجرى له بعد ذلك عمليات التنقية clean up للتخلص من المواد المتداخلة من الأنسجة مـع المذيـب أثناء عملية الإستخلاص وذلك بتمرير المستخلص المركز علـى عـامود كروماتوجرافى column chromatography بعد تعبئته بـالمواد المادصة مثل السليكا جيل silica gel أو الألومينا alumina أو غيـرها ثـم عمـل إزاحة للمبيد من العامود بواسطة مذيب عضوي مناسـب ويؤخـذ المذيب المزاح ويعاد تركيزه لحجم معين ليصبح جاهزا لعملية التقدير.

هـ- تسـتخدم أجهزة التحليل الكروماتوجرافى المختلفة فى عمليات التقدير ومنها:

Gas liquid chromatographic instrument (GLC)
High pressure liquid chromatographic instrument (HPLC)

الطريقة الثانية

وهـنا تسـتخدم المبيدات المعلمة بالكربون المشع ^{14}C أو المعلمة بالتريتيوم المشع ^{3}H وتسمى تلك المبيدات فى هذه الحالة hot material

أ- يـتم إعطاء الحيوان الجرعة كما شرحنا فى الطريقة الأولى ثم يتم تشريح الحيوان وأخذ عينات الأنسجة المختلفة بنفس الطريقة السابقة.

ب- تؤخذ وزنات معينة من كل نسيج فى حدود 0.5 gram أو أحجام معينة من سوائل الجسم فى حدود واحد مللي لتر أو أقل ويتم حرقها فى جهاز يسمى جهاز حرق وأكسدة العينات البيولوجية Sample oxidizer

توضـــع العيـــنات فى وعاء صغير من السليلوز يسمى combusto cone ويـــتم حـــرقها داخـــل زجاجـــة حرق العينات المتصلة بالجهاز والتى تسمى combustion flask عـــلى درجـــات حـــرارة عاليـــة جدا فى وجود غاز الأكســـجين المتصـــل بزجاجة حرق العينات حتى يتم أكسدتها ويتوقف زمن حـــرق العينة على حجم العينة وعادة لا يزيد زمن الحرق عن بضعة دقائق ، ويـــتم تحويـــل الكـــربون المشع والتريتيوم المشع من الصورة العضوية إلى الصورة الغير عضوية حسب المعادلات التالية:

$$\text{Organic } {}^{14}C \xrightarrow{O_2} {}^{14}CO_2$$

$$\text{Organic } {}^{3}H \xrightarrow{O_2} {}^{3}H_2O$$

بعدهـــا تـــندفع مـــواد كيماوية reagents معينة موجودة فى خزانات داخل الجهـــاز لـــتعمل trapping للغاز الناتج عن عملية الإحتراق والذي يحتوى على الكربون المشع أو التريتيوم المشع، ويتم ضبط الجهاز على حسب نوع الذرة المشعة حتى يدفع المحاليل الكيماوية المناسبة لها.

فى حالة إذا كان المبيد معلم بذرة كربون مشع يتم دفع المحاليل التالية:

Carbo-sorb (contains strong organic base)
Permafluor-V (contains toluene)

وهـــذه المحـــاليل تعمـــل trapping لغاز $^{14}CO_2$ الناتج عن حرق وأكسدة النسيج المحتوى على المبيد المعلم.

أما إذا كان المبيد معلم بذرة التريتيوم المشعة يتم دفع المحاليل التالية:

Monophase-40 (contains xylene)
Permafluor-V (contains toluene)

وهـــذه المحاليل تعمل trapping لبخار الماء ^3H_2O الناتج عن حرق وأكسدة النسيج المحتوى على المبيد المعلم.

جـــ- بعد ذلك تؤخذ العينات بعد جمعها فى أنابيب vials معينة وتعد فى جهـــاز عد الإشعاع والذي يسمي Liquid scintillation counter وذلك لـــتقدير جسيمات بيتا الناتجة عن الكربون أوالتريتيوم المشع وبذلك يمكننا تقدير كمية الإشعاع الكلية total radioactivity فى العينة المطلوبة. ويقوم هذا الجهاز بعد كل إضمحلالية فى الدقيقة لكل عينة disintegration per minute (dpm) أو يمكـــنه تقدير الـــ counts per minute (cpm) ثم يـــتم حســـاب النشاط النوعي specific activity على أساس كمية المادة المشعة لكل وحدة من المادة المقاسة أى تقدير أي من cpm/weight unit e.g. , cpm/g or dpm/g

الطريقة الثالثة

وهـــذه الطريقة سريعة ومهمة فى دراسة توزيع المبيدات على أنسجة جســـم الكائن الحى وتسمى هذه الطريقة Whole-body autoradiography (WBAR) وتستخدم فى عمل semiquantitative analysis لمعرفة توزيع المـــادة المشـــعة عـــلى أنسجة الجسم المختلفة فى الحيوان وكذلك فى أنسجة النـــبات، وهـــنا يتم معاملة النباتات أو حيوانات التجارب كالفأر مثلا بالمبيد المعـــلم بذرة كربون مشعة لجسيمات بيتا ^{14}C أو يكون المبيد معلم بأى ذرة أخـــرى بشـــرط أن تكـــون فترة نصف العمر لهذه الذرة المشعة مناسبا لنوع الدراسة المطلوبة.

ويعـــتمد هـــذا الـــ technique على الـــ photoradiographic localization لـــلمادة المشـــعة فى العينات البيولوجية معطيا نتائج فى وقت قصير نسبيا وكذلك يمكن تكرارها أكثر من مرة لزيادة التأكيد.

وتتلخص طريقة (WBAR) فى مايلى:

أ- معاملة الحيوان Animal treatment

يتم إعطاء الحيوان كافة إحتياجاته من مياه الشرب ad libitum ثم يعطى له جرعة المبيد المعلم radiolabeled pesticide والمطلوب دراسة توزيعه على أنسجة الجسم المختلفة فى خلال أسبوع مثلا بعد المعاملة، وبعد مـــرور تـــلك الفترة من المعاملة بالمبيد يتم قتل الفأر بطريقة مفاجئة وسريعة حـــتى تظـــل جميـــع أنسجة الجسم كما هي، ويتم ذلك بتخدير الحيوان بمادة sodium pentobarbital ثـــم يحـــلق كـــل شعر الجسم shaving ثم يغمر الحيوان فى محلول 1.5% carboxy methyl cellulose ثم نعرض الفأر إلى نـــتروجين سائل liquid nitrogen على درجة 70°C- فيتجمد الحيوان فى الحال.

ب- تجهيز القطاعات Preparation of WBAR sections

يـــتم عمل قطاع طولي لجسم الفأر من أول الرأس من المنتصف إلى نهايـــة الجسم ويسمى هذا التشريح sagittal section ويتميز هذا النوع من التشـــريح بأنه يظهر جميع الأنسجة الداخلية حيث يمكن أن تؤخذ منه شرائح ممثـــلة لأنسجة الجسم المختلفة وذلك بإستخدام cryomicrotome لعمل تلك القطاعـــات وبســـمك معين، تؤخذ تلك الشرائح بواسطة precooled tapes وتـــزال مـــنها المـــاء dehydration لمدة ٢٠ ساعة على الأقل على درجة –20 °C

جـ- تحضير الفيلم Preparation of autoradiographic film

ويـــتم تجهيز الفيلم بوضع pressing النسيج المتجمد الجاف مع فيلم حساس X-ray film بين لوحين من الألومنيوم وتغلف كلها بورق الألومنيوم، وتحضن العينات على هذا الحال لمدة ١-٣ أسابيع على درجات حرارة معينة على حسب نوع التجربة.

بعـــد إنـــتهاء فترة التحضين يوخذ الفيلم بحرص شديد ويفصل عن النسيج الملتصـــق معـــه ويجـــرى له إظهار development على درجة حرارة الغرفة.

د- عملية التقدير

Densiometric standardization and callibration

تعـــتمد عمـــلية التقدير على كثافة المادة المشعة الموجودة فى صورة النســـيج بعـــد الـــتعرض autoradiographic image حيـــث تظهر جميع الأنســـجة المختلفة بلون فاتح وبداخل كل نسيج يظهر مناطق سوداء تدل على مناطق المادة المشعة وكلما كانت تلك المناطق السوداء داكنة كلما كان تركيز المادة المشعة فى هذا الموضع عالى، ولعمل تقدير كمي هنا نحتاج إلى عمل سلســـلة قياســـية من المادة المشعة المطلوب تقديرها ثم نعرض فيلم حساس جديـــد للـــتركيز المعلوم من المادة المشعة بنفس الطريقة السابقة ثم يتم قراءة الفيـــلم الحســـاس الـــذي يعتبر مرجعا بواسطة جهاز densiometer لمعرفة الكـــثافة الضـــوئية لكل تركيز أو يمكن قراءة النفاذية ثم تحسب % للضوء الـــنافذ ومن ثم يتم عمل منحنى قياسي standard curve للعلاقة بين تركيز المـــادة المشـــعة والكثافة الضوئية أو النفاذية ثم تقارن بالكثافة الضوئية أو الـــنفاذية التى نحصل عليها فى حالة العينة المطلوب تقديرها، ويمكن توضيح ذلك بالعلاقة الرياضية التالية:

$$I_t = I_i \times 10^{-RC}$$

Where: I_t is intensity of incident light كثافة الضوء الساقط

I_i is intensity of transmitted light كثافة الضوء النافذ

R is radioactivity of the source in µci / cm^2 تركيز المادة المشعة

C is correction factor for the temp & exposure time

$$T = I_t / I_i = 10^{-RC}$$

$$O.D = RC = -\log T$$

Where: O.D is optical density of the film image. الكثافة الضوئية

Where: T is transparency of the film image. النفاذية

µci / unit area (cm²) = Specific activity of standard x weight / area

$$\text{Activity / cm}^2 = \frac{\text{Total amount of radioactivity administered to animal}}{\text{Total volume of all of the sections}}$$

٣-٥- العوامل التى تتحكم فى عملية توزيع المادة السامة:

٣-٥-١- تيار الدم الذي يمر خلال النسيج:

فمثلا نجد أن كمية الدم التى تصل إلى الكبد والكليتين تكون كبيرة جدا بمقارنتها بكمية الدم التى تصل إلى النسيج الدهنى مثلا وبالتالي نتوقع أن تكون كمية المبيد التى تصل إلى الكبد أو الكليتين أعلى من التى تصل إلى النسيج الدهنى بكثير.

٣-٥-٢- إمكانية النفاذية خلال أغشية الأنسجة

كلما زادت عملية النفاذية خلال غشاء نسيج معين فإن تركيز المادة السامة سوف يزداد داخل هذا النسيج وتكون عملية التوزيع سريعة.

٣-٥-٣- قابلية أو ميل الأنسجة المختلفة للإحتفاظ بالمادة السامة

توجد بعض الأنسجة لها ميل للإحتفاظ بالمادة السامة داخلها وبالتالي تتراكم هذه المواد السامة داخل هذه الأنسجة وبالتالي يزداد تركيزها كما هو الحال بالنسبة لمعظم المبيدات الهيدروكربونية المكلورة التى تتخزن بكميات كبيرة فى النسيج الدهنى، وكذلك نجد أن العظام تحتفظ بكميات عالية من الرصاص.

٣-٦ سوائل الجسم

وتنقسم سوائل الجسم إلى ثلاثة مكونات رئيسية هي:

- سائل البلازما Plasma water

ويشكل حوالى 4% من وزن الجسم ، وتمثل البلازما حوالى 53% من الدم.

- السائل الخلالي أو البين خلوي Interstitial water

و يمثل هذا السائل البين خلوي حوالى 13% من وزن الجسم .

- سائل خلوي Intracellular water

ويمثل هذا السائل الخلوي حوالى 41% من وزن الجسم.

ويـــتوقف تركيـــز المادة السامة فى الجسم على حجم عملية التوزيع، وإذا توزعـــت المادة السامة عن طريق البلازما فقط فإن تركيز المادة السامة يكون عالى جدا فى النسيج الوعائي vascular tissue وبالمقارنة إذا توزعت نفـــس كميـــة المـــادة السامة فى السائل البين خلوي والخلوي سيكون تركيز المادة السامة فى النظام الوعائي vascular system أقل ما يمكن.

ومـــع أن مركبات عديدة لها ذائبية فى الدم تكفى لإنتقالها مع الجزء المـــائي فى الـــدم بطريقة حرة ولكننا نجد أن المواد السامة عادة ترتبط مع بروتيـــنات البلازما ولا تظل حرة فى الدم وتنتقل مع الدم على هذه الصورة المرتـــبطة، وكذلـــك فـــإن مكونات الخلية مثل كرات الدم الحمراء قد تكون مســـئولة عن نقل المادة السامة ولكن بدرجة قليلة جدا، وإنتقال المادة السامة عـــن طـــريق الليمف له أهمية ضئيلة جدا وذلك لأن تيار الدم أسرع مرات عديـــدة من الليمف، وحديثا وجد أن النواتج القطبية للمواد السامة ترتبط أيضا مع بروتينات الدم لكي تنتقل إلى الكلية.

ويعتبر الألبومين albumin أهم بروتينات البلازما فى عملية إرتباط المـــواد الســـامة وبمـــا أن معظـــم المـــواد السامة محبة للذوبان فى الدهون lipophilic فـــإن البروتيـــنات الدهنية فى البلازما plasma lipoproteins تلعب دورا هاما فى الإرتباط مع المادة السامة.

وهكذا نجد أن المواد السامة تتوزع وتتخزن فى أنسجة معينة، فهي إمـــا أن تذهب إلى أماكن التخزين مثل الكبد أو الكليتين وإما أن تذهب إلى أمـــاكن إحـــداث الأثــر السام مثل إرتباطها مع هيموجلوبين الدم. ويتم حجز وتخـــزين المـــادة الســـامة داخل أنسجة معينة بطريقتين إحداهما طبيعية physically مـــثل ذوبـــان المركـــبات التى لها lipophilicity فى الدهن والأخـــرى كيماوية مثل الإرتباط مع مكونات النسيج كالبروتين مثلا، وإذا تـــم تخـــزين المادة السامة مثل PCB'S فى الدهن أو تخزين الرصاص فى العظـــام فإنه لا نلاحظ أى تأثير فوري لهذه المواد ومع أنه يحدث إتزان بين مســـتوى المـــادة السامة فى الدم والمخزن الموجود به تلك المادة السامة فإن كميـــة المادة السامة التى تخرج من المخزن تكون قليلة جدا عند تقديرها بعد فـــترات زمنية معينة مع أن الكمية الكبيرة والمخزنة لها أضرار سامة كامنة potential toxic hazard وتكون هناك فرصة لحدوث سمية مزمنة أو حتى حـــادة إذا تحركت هذه المادة السامة فجأة من مكان تخزينها وتحدث مشاكل الضـــرر الكـــامن. ويمكـــن شرح هذه العملية بإستخدام المعادلة التالية والتى توضـــح الإرتـــباط بيـــن الـــبروتين والمادة السامة Ligand - protein interaction.

$$T_f + \text{free site} \underset{K_2}{\overset{K_1}{\rightleftharpoons}} T_b$$

حيث T_f هي المادة السامة الحرة T_b هي المادة السامة المرتبطة

K_1 ثابت الإرتباط K_2 ثابت الإتزان

قد يكون هذا الإرتباط بين المادة السامة والبروتين هام جدا فى عملية الـــنفاذية، ثـــم بعد ذلك يتحلل هذا الإرتباط وتتحرر المادة السامة لكي تصل إلى أنســـجة أخـــرى، ولكـــن قيمة K_2 والتى تحكم معدل الإرتباط بين المادة الســـامة والبروتين تتحكم فى نفس الوقت فى معدل تحرير المادة السامة عند مكان الفعل السام أو فى أماكن تخزينها وغير ذلك، ونجد أن بعض المواد أو

نواتجهـــا التى لها ضرر سرطاني كامر مثل الإيبوكسيدات epoxides فإنها تكـــون مرتبطة برابطة تعاونية مع بروتينات النسيج الموجودة به وذلك يجعل فرصــــة إعـــادة التوزيع لهذه المادة صعب ولا يوجد فرصة لتحررها وتظل كامـــنة، وعمومـــا يظـــل جـــزيء المادة السامة مرتبط مع بروتين البلازما ويتحرك معه خلال الدم حتى يتحرر إما لكي يرتبط مع جزيء آخر أكبر فى الحجـــم أو لأنه وصل إلى مكان يكون فيه تركيز هذه المادة السامة الحر قليل فيتحرر ليزداد تركيزه ويصل إلى مرحلة الإتزان، وعادة يحدث التحلل عندما تـــزداد القابلية affinity لجزيء آخر كما ذكرنا، وعلى ذلك نجد أن الإرتباط بيـــن المـــادة السامة وبروتينيات البلازما يكون عكسيا reversible وذلك يســـاعد فى عمـــلية إعادة توزيع المادة السامة كلما قل تركيزها فى الصورة الحرة لكي يحدث الإتزان.

ويوضـــح جـــدول (٣-٦) التوزيع النسبي لبعض المبيدات الحشرية خلال الألبومين والليبوبروتين:

Table(3-6): Relative distribution of insecticides into albumin and lipoproteins.

Ligand	%Bound insecticide	% Distribution of bound insecticide		
		Albumin	Low-density lipoprotein	High-density lipoprotein
DDT	99.9	35	35	30
Dieldrin	99.9	12	50	38
Lindane	98.0	37	38	25
Parathion	98.7	67	21	12
Diazinon	96.6	55	31	14
Carbaryl	97.4	99	<1.0	<1.0
Carbofuran	73.6	97	1.0	2.0
Aldicarb	30.0	94	2.0	4.0
Nicotine	25.0	94	2.0	4.0

٣-٧- العوامل التي تؤثر على تخزين المبيد فى نسيج معين

١ – التركيب الكيماوي للمبيد Chemical structure

من المعروف أن المبيدات الغير قطبية مثل المبيدات الهيدروكربونية المكلورة محبة للذوبان فى الدهون ولذلك يكون ثباتها عالى فى الجسم و تتخزن بكميات كبيرة داخل الجسم بينما نجد معظم المبيدات الفوسفورية العضوية والكرباماتية ليس لها ثبات عالي وبالتالي ليس لها قابلية نسبيا للتخزين داخل الجسم.

وقد وجد أن المركبات الغير قطبية يمكن أن تخترق حاجز الدم مخ blood brain barrier وتصل إلى المخ بينما يعوق هذا الحاجز دخول المبيدات القطبية، وفى الحشرات يتضح دور هذا الحاجز بشكل كبير مع المركبات العالية القطبية فنجد أن المركبات physostigmine , eserine, prostigmine and tubocurarine لا يمكنها التأثير على الجهاز العصبي فى الحشرات ولكنها تؤثر بشدة على الجهاز العصبي فى الثدييات ولذلك فإن معظم المبيدات الحشرية تكون غير قطبية نوعا ما ولها ذائبية معقولة فى الدهون حتى يكون لها تأثير على الجهاز العصبي فى الحشرات.

٢ – الإختلافات الجنسية Sex

يوجد اختلافات جنسية في معدل تخزين المبيدات، وقد يرجع ذلك إلى الإختلافات الجنسية فى الهرمونات وبعض العوامل الفسيولوجية والبيوكيماوية، فقد وجد أن أنثى الفأر rat تخزن كميات عالية من مبيد endrin بالمقارنة بالذكور، كما وجد أن كبد الذكور فى الفئران يتخلص من هذا المبيد خلال العصارة الصفراوية بمعدل يصل بين ٢-١٢ مرة أسرع مما يحدث فى الإناث وذلك يعنى أن ميتابوليزم هذا المركب يكون فى الذكور أعلى منه فى الإناث مما يؤثر على الكمية المخزنة من المبيد.

٣- إختلاف السلالة Race

وجـد أيضـا أن هناك تأثير لإختلاف السلالات على عملية تخزين المـبيد داخـل أنسـجة الجسم وذلك يرجع إلى إختلاف العوامل الوراثية بين السـلالات والـتي قـد تغيـر مـن الميتابوليزم حيث يكون عالى فى سلالة ومـنخفض فى سـلالة أخري مما يؤثر أيضا على كمية المبيد المتبقية والتى يمكن تخزينها.

٤- عمر الكائن الحى Age

يعتـبر عمـر الكائن الحى من العوامل الهامة فى التأثير على قابلية الجسـم لـتخزين مبيد ما، وقد يرجع ذلك إلى أن التقدم فى عمر الكائن الحى يؤثر على محتوى الجسم من الدهون والبروتينات ويؤدي إلى التغير فى نسبة الهـرمونات وكـل ذلك يؤثر على عملية الميتابوليزم والتى تؤثر بدورها كما ذكرنا على تخزين المبيد.

٥- البيئة أو المنطقة التى يعيش فيها الكائن الحي Region

قـد يكون للبيئة التى يعيش فيها الكائن الحى تأثير على عملية تخزين المـبيد حيـث أن إختلاف درجات الحرارة مثلا يؤدى فى بعض الأحيان إلى تغيـرات هـرمونية داخـل الجسـم كما أن شدة الضوء قد تؤثر على نشاط أنـزيمات معينة داخل الجسم وكل هذه العوامل تؤثر على معدل تحطم المبيد داخل الجسم وبالتالي تؤثر على معدل التخزين.

٦- التجويع Starvation

تؤثـر هذه العملية على تخزين وتراكم المبيد داخل جسم الكائن الحي فى نسـيج معيـن، فعـلى سـبيل المثال وجد أن المركبات الهيدروكربونية المكـلورة تـتحرر مـن الأنسجة الدهنية المخزنة بها إلى الدم أثناء عملية التجويع، كما أنه وجد أن تجويع الفئران بعد معاملتها بمبيد Dieldrin سبب زيادة فى إخراج المبيد مع العصارة الصفراوية وكذلك مع البراز.

الباب الرابع

الأهداف الجزيئية للمبيدات

Molecular Targets for Pesticides



الباب الرابع

الأهداف الجزيئية للمبيدات

Molecular Targets for Pesticides

٤-١ - مقدمة

الجهاز العصبي rvous system فى الحشرات والثدييات هو الهدف الرئيسي لمعظم المبيدات حيث أن هذه المبيدات تتداخل مع الكثير من العمليات الفسيولوجية التى يقوم بها الجهاز العصبي وقد تؤثر على تلك الوظائف وتعطلها، فنجد أن بعض المبيدات ترتبط مع مستقبلات الموصلات العصبية neurotransmitter receptors منافسا بذلك فعل الموصلات العصبية نفسها neurotransmitters حيث تتراكم عند المستقبلات بدون أي ارتباط مما يعرقل من وصول الإشارة والحس فى الوصلات neuro-junction ومن أمثلة تلك المبيدات مركب النيكوتين حيث يرتبط مع مستقبلات مادة الأسيتايل كولين acetylcholine receptor مما يؤدى إلى تراكم الأسيتايل كولين acetylcholine ويتسبب عن ذلك تهيج الوصلات العصبية كهربيا ويتأثر نظام الدفع الأيونى للصوديوم والبوتاسيوم.

ومن ناحية أخرى تتداخل بعض المبيدات مع قنوات الصوديوم sodium channel مسببة حالة عدم إستقطاب للخلية العصبية depolarization، كما أن بعض المبيدات تؤثر على بعض الأنزيمات الهامة والتى لها دور حيوي وهام جدا كما فى حالة الدورة الكولينرجية cholinergic cycle حيث نجد أن بعض المبيدات تثبط فعل أنزيم الأسيتايل كولين إستيريز acetyl cholinesterase والبعض الآخر يثبط فعل أنزيم الكولين أسيتايل ترانسفيريز choline acetyl transferase ولكي نفهم كل

هذه التأثيرات بدقة وكيف تحدث فإنه من الضروري أن نفهم وندرس تركيب ووظـائف الجهاز العصبي جيدا في كل من الثدييات والحشرات وأن نعرف أهـم المواضـع الـتى تهاجمهـا المبيدات أو بمعنى أكثر دقة معرفة كيفية الـتداخلات بين المبيدات وبين مكونات الجهاز العصبي وبالتالي التأثير على وظائفه.

٤-٢- الجهاز العصبى The nervous system

إن كـل حركة أو إحساس أو عمل جسدي أو عقلي يقوم به الإنسان لـه علاقـة وثيقـة بالجهاز العصبي، وللجهاز العصبي فى الإنسان وظائف عديـدة منها أنه يحتوى على خلايا متخصصة تسمى sensory cells تعمل كأجهزة إستقبال تقوم بتلقي المعلومات من البيئة المحيطة سواء كانت خارجية أو داخـلية – ثم الإستجابة لها عن طريق توجيهها إلى جزء آخر فى الجهاز العصـبي، وكذلـك يتحكم الجهاز العصبي فى جميع وظائف أجهزة الجسم وكذلـك نشـاط تـلك الأجهزة وذلك بالإستجابة المباشرة للإحساس الداخل، ويعتـبر الجهاز العصبي مركز مهم لأعضاء الحس والبصر والسمع والتذوق والألـم والـتفكير والتعلم والذاكرة، وهكذا نستنتج أن أى خلل أو تلف فى أى جـزء مـن أجزاء الجهاز العصبي يؤدي إلى عجز خطير فى جسم الإنسان. وكـل هذه الوظائف معرضة للهجوم عليها بل وسريعة التأثر بالمواد السامة. واذا كـانت الخـلية العصـبية هي الوحدة البنائية للجهاز العصبي فان الفعل العصـبي الإنعكاسـي reflex action يعتبر بمثابة الوحدة الوظيفية للجهاز العصـبي وبالتالي فإن جميع الوظائف التى يقوم بها الجهاز العصبي أساسها الأفعـال العكسـية، ويقصـد بالفعل الإنعكاسي العصبي جميع العمليات التى تحـدث داخل جسم الإنسان وتنشأ كرد فعل ذاتي لاإرادي إستجابة لفعل مؤثر مـا وتسمى الطريقة التى تمر بها الإشارات العصبية بقوس الفعل الإنعكاسي

reflex arc الــذي يبدأ من المستقبل وينتهي بالعضو الذي سيقوم بالإستجابة للمؤثر.

وينقســم الجهــاز العصبي في الحيوانات الراقية الى الجهاز العصبي المركــزى والجهــاز العصبي الطرفي، بينماً فى الحشرات ينقسم إلى الجهاز العصبي المركزى والجهاز العصبي السمبثاوي (الحشوي) والجهاز العصبي السطحي.

٤-٢-١- الجهاز العصبي المركزي في الانسان

Central nervous system (CNS)

ويشمل المخ brain والحبل أو النخاع الشوكي spinal cord، ويغلف كــل مــن المخ والنخاع الشوكي ثلاثة أغشية تسمى أغشية المخ أو السحايا meninges لحمايته من الإحتكاك والمؤثرات الخارجية وهي:

أ- غشــاء الأم الجافيــة Dura mater وهــو غشــاء سميك متصل بجدار الجمجمة.

ب- غشــاء الأم الحــنون Pia mater وهــو غشــاء رقيق جدا يحيط بالمخ مباشرة وتنتشر فيه أوعية دموية كثيرة لتغذية المخ.

جـــ- الغشاء العنكبوتي Arachnoid membrane وهو غشاء شفاف يقع بيــن الغشــائين الســابقين، ويوجــد فــراغ تحــت العنكــبوت sub-archnoid space ممــلوء بســائل خــاص يسمى السائل المخي الشوكي cerebro-spinal fluid ووظيفته حفظ المخ والنخاع الشوكي من الإحتكاك ومن الصدمات الخارجية.

٢-١-١-١- المخ Brain

يعتــبر أكــبر جزء في الجهاز العصبي فى جسم الإنسان ويبلغ وزنه فى الإنســان حــوالى ١,٤ كيــلو جراما وهو يعادل حوالى ٢ % من وزن

الجسم، ويتركب المخ من حوالى ١٢-١٥ بليون خلية عصبية. ويتكون المخ من ثلاثة أجزاء رئيسية هي المخ الأمامي والمخ المتوسط والمخ الخلفي.

أ- المخ الأمامي Prosencephalon – Forebrain

ويتكون من نصفي كرة المخ والمخ البيني. وتعتبر نصفي كرة المخ cerebral hemispheres أكبر أجزاء المخ حجما وأكثرها تعقيدا وتتكون من طبقتين إحداهما خارجية تسمى القشرة المخية cerebral cortex ويكثر فيها التجاعيد والتلافيف المخية وتوجد أجسامها فيما يعرف بالمادة الرمادية gray matter والأخرى داخلية تعرف بالمادة البيضاء white matter وتتركب من ألياف ومحاور عصبية ذات أغلفة نخاعية. أما المخ البينى Diencephalon يشمل جزئين هما التلامس أو يسمى مهاد المخ Thalamus ويعتبر مركزا لتنظيم وتجميع الإشارات العصبية القادمة من المخيخ وجميع أعضاء الحس (ماعدا الشم) وتوصلها إلى قشرة المخ، وهيبوتلامس أو تسمى تحت مهاد المخ Hypothalamus وتعتبر المركز الرئيسي لضبط الجهاز العصبي الذاتي وهى ترتبط بجهاز الغدد الصماء وبخاصة الغدة النخامية والهيبوتلامس لها علاقة بالتنظيم الأسموزى لسوائل الجسم بما فيه حفظ توازن الماء، وتساهم فى تنظيم درجة حرارة الجسم فسيولوجيا وتنظيم نشاطات الجسم مثل شعور الإنسان بالجوع والعطش والنوم وتحريك الرغبات.

ب- المخ المتوسط Mesencephalon - Midbrain

ويتكون من العصبين البصريين optic lobes والسويقتان المخيتان cerebral peduncles وهما طريقان لنقل الرسائل العصبية من وإلى المخ، وهكذا عند تلف سويقة مخية واحدة قد يسبب شلل فى الجهة المعاكسة من الجسم أي أنه عندما تتلف السويقة المخية اليمنى يحدث شلل في الجهة اليسرى من الجسم والعكس صحيح.

٣ – المخ الخلفي Rhombencephalon - Hindbrain

ويـــتكون من ثلاثة أجزاء هي المخيخ cerebellum ووظيفته حفظ تـــوازن الجســـم والقنطرة pons وهى ممر لنقل الرسائل العصبية والنخاع المســـتطيل medulla oblongata ويقع بين المخ والنخاع الشوكي ويحتوي على مراكز عصبية عديدة كمراكز التحكم فى التنفس ودقات القلب وحركات المعدة والأمعاء وغيرها.

٤-٢-١-٢- النخاع أو الحبل الشوكي Spinal cord

وهـــو عـــبارة عـــن حبل عصبي اسطوانى الشكل يوجد فى العمود الفقـــري vertebral canal ويبـــلغ طوله حوالى ٤٥ سنتيمترا وقطره حوالي نصـــف ســـنتيمترا، ويحيـــط بهذا الحبل العصبي إمتدادات غشاء الأم الجافية وغشـــاء الأم الحـــنون والغشـــاء العنكبوتي ويخرج من الحبل الشوكي على مسافات منتظمة ٣١ زوج من الأعصاب الشوكية وهي أعصاب حس وحركة ولكل عصب يوجد جذر ظهري dorsal root وآخر بطني ventral root، ويحـــتوى الجذر الظهرى للعصب على أعصاب الحس وهي تنقل الاشارات العصبية من أعضاء الإستقبال فى أجزاء الجسم المختلفة إلى النخاع الشوكي ثـــم إلى المـــخ، بينما يحتوى الجذر البطني على أعصاب الحركة وهي تنقل الأوامـــر التنـــبيهية الحـــركية مـــن المخ إلى أعضاء الإستجابة (العضلات والغدد).

٤-٢-٢- الجهازالعصبي الطرفي في الانسان
Peripheral nervous system (PNS)

يـــتركب من شبكة من الأعصاب تنتشر فى جميع أجزاء الجسم وهو يعمل على ربط الجهاز العصبي المركزي بجميع أجزاء الجسم.

وتقسم هذه الشبكة من الأعصاب إلى ما يلى:

أ- الأعصاب الشوكية spinal nerves

وهى ٣١ زوج وهى أعصاب حس وحركة كما ذكرنا من قبل، وهى تخرج من الحبل الشوكي.

ب- الأعصاب الذاتية أو الغير إرادية autonomic nerves

وهى أعصـــاب حـــركية تـــنظم أعمال جميع أعضاء الجسم التى لا تخضــع لإرادة الإنســـان مثل حركة القلب والمعدة والأمعاء وجدر الأوعية الدموية.

جـ- الأعصاب المخية أو القحفية cranial nerves

وهى حـــوالى ١٢ زوج مـــن الأعصاب المخية وتتصل بالمخ وهى أعصاب حسية وحركية ومختلطة.

ويمكـــن القـــول أن الجهاز العصبي الطرفي فى الثدييات يتكون من حزمة من المحاور bundles of axons أو الألياف العصبيةnerve fibers تنبـــثق emanating مـــن الحـــبل الشوكي ومن قاعدة المخ، ويقوم الجزء الأكبر من هذه الألياف العصبية بعمليات تسمى afferent processes أى توريد أو نقل المعلومات والإشارات من المستقبلات receptor sites إلى الجهـــاز العصـــبي المركـــزى CNS، ويقوم الجزء الباقي من تلك الألياف العصـــبية بعمـــليات تســـمى axonal processes حيـــث تنقل الأوامر أو الإشـــارات الصـــادرة efferent commands إلى العضلات والغدد وبقية الأعضاء الأخرى.

أما من الناحية الوظيفية يمكن تقسيم الجهاز العصبي الطرفي إلى:

١- الجهاز العصبي الجسمي somatic nervous system

وتتصـــل أعصاب هذا الجهاز بالعضلات الهيكلية والجلد وهو مسئول عن الحركات العضلية الإرادية.

٢ – الجهاز العصبي الذاتي أو الغير إرادي autonomic nervous system

وأعصـــاب هـــذا الجهـــاز أعصاب حركة فقط وهى ليست خاضعة لإرادة المـــخ (غيـــر اراديـــة) وتنتشر هذه الأعصاب فى الأعضاء الباطنية والصـــدرية كالأمعاء والمعدة والكبد والجهاز البولي والتناسلي والغدد والقلب وجدر الأوعية الدموية والرئتين.

ويقسم الجهاز العصبي الذاتي من الناحية التركيبية والوظيفية إلى:

أ– الجهـــاز العصـــبي الســـمبثاوى Sympathetic nervous system

وتتصـــل أليافـــه العصبية بالمنطقة الصدرية والمنطقة القطنية من النخاع الشوكي.

ب– الجهـــاز العصبي الباراسمبثاوى Parasympathetic nervous system

وتتصل أليافه العصبية بالجهاز العصبي المركزى.

ومعظـــم الأعضاء الداخلية فى الجسم تصل إليها أعصاب من خلال هذين الجهازين السمبثاوى والباراسمبثاوى وهما يتعاكسان فى تأثيرهما بوجه عـــام، فحيـــث ينـــبه أحدهما نشاط عضو معين فإن الآخر يعمل على تثبيطه بمعـــنى أن مفعول الأعصاب السمبثاوية على الأعضاء المختلفة مضاد لتأثير الأعصاب الباراسمبثاوية والعكس صحيح.

٤-٢-٣- المكونات الأساسية فى الجهاز العصبي basic structural elements

تـــتكون العناصـــر الأساســـية في تركيب الجهاز العصبي من خلايا عصـــبية Neurons وخلايا مساعدة أو ساندة Interstitial cells وخلايا الأنسجة الضامة وخلايا الغراء الصغير تسمى Connective tissues and microglia

أولاً: الخلية العصبية Ne urons

تعتـــبر الخـــلية العصـــبية nervous cell أو النيورون neuronهي الوحدة التركيبية والوظيفية للجهاز العصبي، وكذلك هي وحدة التوصيل فهي تستقبل الإشارات وتقوم بتوصيلها إلى خلايا أخرى أى أنها دائما على إتصال مـــع بعضـــها البعض لدرجة أنها تنشئ قنوات بسيطة ومعقدة فيما بينها لنقل الإشارات والإستجابات المختلفة.

وتوجـــد عقد عصبية autonomic ganglia فى أجزاء مختلفة من الجسم وهي عبارة عن تجمعات خلايا عصبية، وهذه العقد العصبية تتحكم فى الأعضـــاء الداخلية مثل القلب والغدد، وتختلف الخلايا العصبية عن بعضها فى الشكل والحجم والطول وتوجد الخلايا العصبية بشكل رئيسي فى الجهاز العصـــبي المركـــزى فى المـــخ والنخاع الشوكي والعقد العصبية فى مختلف المواقع فى الجسم بينما محاورها وتشعباتها هي التى تنتشر فى أجزاء الجسم المختلفة، وتتميز الخلية العصبية neuron عن بقية الخلايا الأخرى فى الجسم بأنهـــا تمتلك خاصتين هامتين وهما أن الخلية العصبية يمكنها نقل الإشارة الكهـــروحيوية bioelectric signals لمســـافات طويـــلة بدون فقد فى قوة الإشـــارة، كمـــا أن الخـــلية العصبية تمتلك بعض الزوائد الخلوية التى تعمل كموصـــلات متخصصة لتربطها بخلايا عصبية أخرى أو أنسجة غيرعصبية مـــثل العضـــلات والغدد، والخلية العصبية لا تعوض وإذا ما تعرضت إحدى الخلايا للتلف فلن تنشأ خلية عصبية جديدة لتحل محلها.

تركيب الخلية العصبية:

تـــتركب الخـــلية العصـــبية من جسم الخلية ومحور عصبي وزوائد عصبية.

١ – جسم الخلية Cell body (Soma)

ويحـــتوى جســـم الخـــلية عـــلى الســـيتوبلازم cytoplasm والنواة nucleus وهذه النواة تحتوى على مادة كروماتينية دقيقة fine chromatin والـــتى تـــتركب مـــن الـــ deoxy ribonucleic acid (DNA) وبروتيناتها المصـــاحبة، كمـــا يوجـــد بالنواة كميات كبيرة من الـــ ribonucleic acid (RNA) وبروتيـــناتها المصـــاحبة كما توجد فى جسم الخلية أجسام جولجى وميتوكوندريا وحبيبات صبغة وشبكة من الألياف العصبية neural fibers كمـــا تحتوى على مواد أخرى على شكل حبيبات تعرف بأجسام أو حبيبات نســـل Nissil bodies التى تتركب من RNA وبروتين وآثار من الحديد، أما الأليـــاف العصبية فهي عبارة عن خيوط رفيعة متداخلة تمتد إلىَ جسم الخلية ولها علاقة بالنشاطات العصبية للخلية.

٢ – المحور العصبي Axon

وهو عبارة عن زائدة عصبية طويلة، ويتكون المحور العصبي نتيجة لإســـتطالة إحدى الزوائد العصبية، ويتفرع المحور العصبي عند نهايته على شكل تفرعات شجرية، ويغلف المحور بغمد نخاعي أو بأغشية خلوية مكونة مـــن دهون وبروتينيات تسمى مايلين myelin sheath تكونها خلايا خاصة تعرف بخلايا شوان Schwann cells المحيطة بالغمد النخاعي الذي يتقطع عـــلى أبعـــاد متـــتابعة بعـــدد مـــن الإختـــناقات تعـــرف بإسم عقد رانفير node of Ranvier كما يحيط بالغمد النخاعي طبقة رقيقة تغلفه من الخارج تعرف بالغشاء العصبي نيروليما neurolemma ويحمى الليفة العصبية من القطـــع إذا تعرضت للجذب الشديد وتفرزه خلايا شوان السابقة الذكر، ويعمل المحـــور العصبي على نقل الإشارات العصبية impulses من جسم الخلية إلى مـــنطقة تشـــابك الأعصـــاب، هذا وقد وجد أن المحاور المغطاة بالمادة

الدهنية المايلينية العازلة توصل الإشارات العصبية أسرع من نظيرتها الخالية من هذه المادة.

٣- زوائد أو شجيرات عصبية Dendrites

تبرز من جسم الخلية العصبية زوائد يختلف عددها من خلية لأخرى، فقد تكون ذات فرع واحد فتسمى خلية عصبية أحادية القطب unipolar neuron أو يخرج منها فرعان فتسمى خلية عصبية ثنائية القطب bipolar neuron أو تكون عديدة التفرع وتسمى عندئذ خلية عصبية عديدة الأقطاب multi polar neuron وهو النوع السائد بين خلايا النسيج العصبي.

أنواع الخلايا العصبية:

تقسم الخلايا العصبية إلى ثلاثة أنواع على حسب وظيفتها وهي:

١- خلايا عصبية حسية sensory neurons

وهي عبارة عن الخلايا العصبية المتصلة بأعضاء الإستقبال وتنتشر عادة في الجلد وأعضاء الجسم الأخرى كالعين والأذن واللسان والأنف، وظيفتها تستقبل المنبهات العصبية من خارج أو داخل الجسم على السواء وتنقلها على شكل إشارات عصبية إلى النخاع الشوكي والمخ، وقد تصنف هذه الخلايا حسب نوع المنبه إلى خلايا عصبية مستقبلة ضوئية أو مستقبلة كيماوية أو حرارية أو ميكانيكية وهكذا.

٢- خلايا عصبية حركية motor neurons

وهي عبارة عن الخلايا العصبية المتصلة بأعضاء الإستجابة كالعضلات والغدد وتنقل الأوامر العصبية من المخ إلى أعضاء الإستجابة لعمل اللازم.

٣- خلايا عصبية بينية Internuncial (associated) neurons

وهى عبارة عن حلقة الوصل بين الخلايا العصبية الحسية والحركية وتعمل على تسلم الإشارات العصبية من عضو الإستقبال وتسلمه للخلية العصبية الحركية أو العكس.

وتنقسم الخلايا العصبية على حسب الزوائد أو الشجيرات العصبية إلى ثلاثة أنواع:

١- خلايا عصبية أحادية القطبية Unipolar neuron

وهى من أبسط أنواع الخلايا العصبية ولها محور واحد وبالتالي فهي عديمة الزوائد الشجرية وهذا النوع من الخلايا العصبية هو الغالب فى الحشرات بينما فى الثدييات تكون نادرة الوجود ماعدا فى المراحل الجنينية المبكرة.

٢- خلايا عصبية ثنائية القطبية bipolar neuron

وهذا النوع من الخلايا العصبية يتميز بوجود زائدتين عصبيتين ويمثل أحدهما المحور ويكون جسم الخلية غالبا مغزلي الشكل.

٣- خلايا عصبية عديدة القطبية multi polar neuron

وفي هذا النوع من الخلايا العصبية يوجد زوائد كثيرة ونجد أن أحد الزوائد يمثل المحور axon أما باقي الزوائد الأخرى يطلق عليها شجيرات عصبية dendrites وهي قصيرة نسبيا وسميكة وتفريعاتها غير منتظمة حتى يمكنها إستقبال معظم الإشارات بينما المحور axon يكون أرفع thinner وأطول منها، وهذا النوع الأخير يشكل غالبية الخلايا العصبية فى الثدييات. والـ axon متخصص في نقل الإشارات من جسم الخلية إلى نهايات هذا المحور terminal ending بأكبر سرعة ممكنة ونهاية هذا

المحــور تخــتص بتمكين الموصل العصبي من الوصول إلى الخلية العصبية الأخرى.

ثانياً: الخلايا المساعدة أو الساندة The interstitial cells

ويوجد أنواع عديدة من الخلايا المساعدة منها:

١- خلايا الغراء العصبي النجمي Astroglia (astrocytes)

وهي تحيط بالخلايا العصبية لتدعيم النسيج العصبي.

٢- خلايا الغراء القليل الفروع
Oligodendrglia (oligodendrocytes)

وهــذه الخلايا أصغر حجما من الخلايا النجمية ولها أنوية صغيرة مع عدد قليل من زوائد عصبية رفيعة، وهذه الخلايا تحيط بالألياف العصبية عــن طــريق تكويــن غشاء الــ myeline sheath حول الألياف المايلينية myelinated في الجهاز العصبي المركزى.

٣- خلايا الغراء العصبي الرئيسى ــ النيوروجليا Neuroglia

ويطــلق على كلا النوعين من خلايا الغراء العصبى النجمى والقليل الفــروع إســم خلايــا الغــراء العصــبي الرئيســي أو نيوروجــليا neuroglial (glial) cells or neuroglia وهي تربط الخلايا العصبية بعضها بــبعض وبالتالي تعمل علي تدعيم النسيج العصبي وتساهم في تغذية الخلايا العصــبية، ونسبة خلايا الغراء العصبي إلي الخلايا العصبية ١٠ : ١ أي أن كل خلية عصبية تحاط بحوالي عشرة خلايا غرائية.

ويوجــد فى كــل الفقاريــات وفى معظــم اللافقاريات غشاء يحيط بالمحاور axons ويغلفها جيدا ويسمى هذا الغشاء glial ، ولكن هذا الغشاء غيــر موجــود فى بعض اللافقاريات ومنها الحشرات حيث تكون المحاور عاريــة naked لا تحــاط بأى غشاء أو غمد، وغشاء الــ glial هذا عبارة عن غشاء سميك من طبقة الــ myelin وطبقة المايلين هذه تكون غائبة فى

بعض المناطق على نفس المحور لتكون فجوات إتصال أيونية، وهذه الطبقة تعمـــل على تدعيم الخلايا العصبية وكذلك هي مهمة جدا أثناء عملية إنحلال degeneration وكذلك أثناء عملية تجديد regeneration الوحدات العصبية، وقـــد ثـــبت أن الخلايا العصبية تعتمد على خلايا هذا الغشاء المحيط بها فى إرشـــادها لحركـــتها من موضع إلى آخر فى الجهاز العصبي أثناء تطورها. وهـــذه الخلايـــا لا تحجز أو تمنع إنتشار المواد خلال الفراغ الخلوي ، فهي تحـــتوى عـــلى ميتوكوندريا وجليكوجين وحبيبات دهنية وشبكة إندوبلازمية ولذلك فهي تعتبر بمثابة حاجز إختياري selective permeable للبوتاسيوم حيـــث تعمـــل على إزالة البوتاسيوم من الأماكن الزائدة فى النشاط العصبي وتعيـــد توزيعـــه إلى المناطق الأقل فى النشاط العصبي. وغالبا تتواجد الـــ neuroglia حـــول نهاية الوصلات العصبية فقد يكون لها دور فى عزل الـــ synapse عن الآخر المجاور له.

ويطلق على الخلايا التى تحيط بوحدات النيورون الطرفية عن طريق تكويـــن غشـــاء الـــ myeline sheath حول الألياف المايلينية فى الجهاز العصبي الطرفي اسم (Neurolemmal cells (Schwann cells

ثالثاً: الأنسجة الضامة وخلايا الغراء الصغير
Connective tissue & microglia

وهـــذه الأنسجة الضامة تتكون من أغلفة من الأحبال النسيجية والتى تحيط بالأحبال العصبية والغدد فى الجهاز العصبي الطرفي وهى تقريبا غير موجـــودة فى الجهاز العصبي المركزي وهذه الأنسجة قد تكون موجودة فى كـــثير من النهايات العصبية الحسية على هيئة كبسولات من الأنسجة الضامة connective tissues capsules، أما خلايا الغراء الصغير فهي خلايا ذات أنويـــة صـــغيرة تحاط بطبقة بروتوبلازمية رقيقة وتكون زوائد جسم الخلية مزودة بأشواك.

٤-٣- فسيولوجيا الخلية العصبية Physiology of neuron

الخــلية العصــبية غيــر المثارة تكون مستقطبة كهربائيا حيث يكون الســطح الخارجي لغشائها الشبه منفذ موجبا نسبيا بينما يكون السطح الداخلي لغشــائها سالبا نسبيا ولهذا يوصف غشاء الخلية العصبية بأنه يعاني فرقا في الجهد الكهربائي يسمى جهد الراحة resting potential يبلغ حوالي 70- m، وقد يرجع هذا الفرق في الجهد (جهد الراحة) إلى الأسباب التالية:

أ- تركيــز أيونات الصوديوم Na^+ في السائل خارج الخلية أكثر منها داخل الخــلية بحوالي ١٠: ١٥ مرة في حين أن تركيز أيونات البوتاسيوم K^+ داخــل الخــلية يكون أكبر من خارجها بحوالي ٣٠ مرة فالخلية العصبية مثل بقية خلايا الجسم الأخرى غنية بالبوتاسيوم وفقيرة بالصوديوم بعكس السائل الخارجي أوالسائل البين الخلوي الذي يكون غنيا بالصوديوم وفقيرا بالبوتاسيوم.

ب- أثناء الراحة يكون الغشاء العصبي أكثر نفاذية للبوتاسيوم منه للصوديوم بحوالي ٤٠ مرة .

جــ- وجــود بروتينات متأينة داخل الخلايا العصبية تحمل محصلة شحنة سالبة.

ونــتيجة لهذه الثلاثة أسباب مجتمعة تخرج كمية من أيونات البوتاسيوم من داخــل الخــلية العصــبية وتستقر على السطح الخارجي للغشاء العصبي مكســبة إيــاه شحنة موجبة في حين يبقى السطح الداخلي للغشاء مشحونا بشــحنة ســالبة، وتظل أيونات البوتاسيوم المنتشرة إلى الخارج قريبة من ســطح الغشــاء بسبب جاذبيتها للبروتينات السالبة الشحنة الموجودة داخل الخلية العصبية، وبخاصة أن هذه البروتينات السالبة لا تستطيع أن ترافق البوتاسيوم الموجب لأن أوزانها الجزيئية عالية.

وإذا إســتخدم مؤثــر أو منبه لغشاء الخلية العصبية فإن الإستقطاب polarization يــزال عند المكان المنبه حيث تتغير بصورة جذرية وفجائية

نفاذيـــة غشـــاء الخلية العصبية لأيونات الصوديوم والبوتاسيوم بحيث يصبح الغشـــاء بعـــد التنبيه ولفترة قصيرة جدا أكثر نفاذية لأيونات الصوديوم منه لأيونـــات البوتاســـيوم، الأمـــر الذي يؤدى إلى دخول كميات قليلة نسبيا من أيونـــات الصـــوديوم إلى داخـــل الخلية العصبية فى مكان التنبيه فقط، وعليه يـــؤدى دخـــول أيونات الصوديوم إلى تبديل فى الجهد الكهربائي على جانبي الغشـــاء العصـــبي فى موضع التنبيه بحيث يصبح فرق الجهد الكهربائي أقل ممـــا كـــان قـــبل التنـــبيه، وتـــدعى هـــذه الظاهـــرة بـــزوال الإســـتقطاب depolarization وعليه يرجع زوال الإستقطاب إلى إندفاع كمية من أيونات الصـــوديوم الموجـــبة من الخارج أى من السائل الخارجي إلى داخل الغشاء العصبي، وهنا يجب أن نشير إلى أمرين، الأول أنه إذا كان زوال الإستقطاب ضـــئيل فإنـــه ســـرعان ما يتلاشى موضعيا خلال أجزاء صغيرة من الثانية. والثانى أنه أما إذا بلغ حدا معينا (حوالى ٢٠ % من قيمة جهد الراحة يسمى العتـــبة threshold) فإنـــه تحدث تغيرات جذرية فى خواص النفاذية للغشاء العصـــبي مما يؤدى إلى إندفاع كميات إضافية من أيونات الصوديوم فى فترة زمنية قصيرة إلى داخل الخلية العصبية عند موضع التنبيه ومن هنا ينخفض جهـــد الـــراحة إلى الصفر أولا ثم يتعدى ذلك بحيث يصبح السطح الخارجي للغشاء سالبا والسطح الداخلي موجبا بمقدار ٣٠ مللي فولت، ولكن هذه الحالة لا تـــدوم بالطـــبع طويلا حيث يعود الغشاء العصبي إلى خواصه السابقة مما يـــترتب عـــليه تســـرب كميات قليلة من أيونات البوتاسيوم (حيث تركيزه فى الداخـــل أعـــلى مـــن تركيزه فى الخارج) إلى خارج الغشاء فيكتسب السطح الخـــارجي مـــن جديـــد شحنة موجبة حوالى ٧٠ مللي فولت بالنسبة للسطح الداخـــلي أي يصـــبح داخـــل الخـــلية سالبا بمقدار 70 mv - ، وتسمى هذه الظاهـــرة بعـــودة الإســـتقطاب repolarization هـــذا وتدعى ظاهرة إزالة الإســـتقطاب مـــن 70 mv- إلى 30 mv+ ومـــن ثم العودة إلى 70 mv-

بجهـــد الفاعلية action potential، وجهد الفاعلية المنتقل بسرعة من الليف العصبي هو فى الواقع الحافز العصبي nerve impulse

ويمكن تلخيص ما سبق فيما يلى:

١- غشاء الخلية العصبية يحمل فرقا فى الجهد الكهربائي (جهد الراحة) ناتج من خروج كميات ضئيلة من أيونات البوتاسيوم بإستمرار.

٢- عند التحفيز أو التنبيه ينقلب هذا الفرق فى الجهد الكهربي من 70- mv إلى 30+ mv نتيجة لدخول أيونات الصوديوم إلى داخل الخلية العصبية.

٣- يعــود الغشـــاء العصـــبي بعد ذلك إلى حالة جهد الراحة نتيجة لخروج كميات ضئيلة من أيونات البوتاسيوم.

٤- يكون جهد الفاعلية action potential الناتج من التنبيه عديم الفائدة إذا بــقى فى مكان التنبيه فقط ولكن فى الواقع يسرى جهد الفاعلية فى الليف العصـــبي متجها نحو نهاية محور الخلية العصبية وذلك إعتمادا على أن المـــنطقة المنـــبهة والتى حدث فيها جهد الفاعلية تكون بمثابة المنبه أو المحفز للمناطق المجاورة للغشاء العصبي.

٥- تعمـــل المنطقة المنبهة أو المحفزة بمثابة منبه أو محفز للمنطقة المجاورة ممـــا يـــؤدى كالسابق إلى إنقلاب فى الجهد الكهربي وهكذا تستمر العملية مـــن منطقة الغشاء العصبي إلى المنطقة المجاورة إلى أن يصل المنبه أو الحافـــز العصبي إلى نهايات تفرعات محور الخلية العصبية التالية عبر ما يسمى التشابك العصبي synapse

٤-٤- جهــد الغشـــاء الخلوي Membrane potential

كمـــا ذكـــرنا ســـابقا يحيـــط بكـــل الخلايـــا الحية غشاء شبه منفذ semipermeable membrane، ويحـــتوى ســـيتوبلازم هـــذه الخلايا على جزيئات بروتين كبيرة الحجم لدرجة لا تسهل لها إختراق الغشاء الشبه منفذ، وهذه البروتينات متأينة وتحمل محصلة شحنة سالبة net negative charg،

والأيونـــات الصـــغيرة مـــثل البوتاســـيوم K^+ والكلوريد Cl^- والتى يمكنها الإنتشـــار عـــبر هـــذا الغشـــاء الذي يحيط بالخلية يمكنها أن تتوزع بطريقة تعويضية أى يكون تركيز البوتاسيوم داخل الخلية عالى عن خارجها وتركيز أيـــون الكلوريد خارج الخلية أعلى من داخلها، وتنفذ الأيونات من الغشاء مع مـــنحدر التركيز بمعنى أن البوتاسيوم يمر من داخل الخلية إلى الخارج أما الكـــلوريد فيـــنفذ مـــن خارج الخلية إلى الداخل وذلك لتعويض الشحنة داخل الخلية.

وفى معظم الخلايا نجد أن الجهد داخل الخلية يكون سالبا وذلك يرجع إلى نفاذيـــة الكـــلوريد والتسرب البطيء للصوديوم إلى داخل الخلية، ونتيجة لتسرب الصوديوم داخل الخلية نجد أن البوتاسيوم يتحرك بكمية كبيرة خارج الخلية وبذلك تزداد سالبية الخلية، وعموما نفاذية الغشاء للكلوريد,تكون عالية تمامـــا كمـــا فى حالـــة البوتاسيوم فكلما حدث أن خرج البوتاسيوم من داخل الخلية إلى خارجها نجد أن الكلوريد يتحرك إلى داخل الخلية والعكس بالعكس وذلك للوصول إلى حالة الإتزان.

ولكـــي نحافظ على الشحنة داخل الخلية ونمنع دخول الصوديوم فإنه لابد من حدوث ميتابوليزم لضخ الصوديوم خارج الخلية وهذه العملية تحتاج إلى طاقة وتسمى هذه العملية مضخة الصوديوم sodium pump

Outside	K^+	Na^+	Cl^-
	5.5	150	125mM
Cell membrane ---------------------- Cell membrane			
	150	15	9mM
Inside			

والـــنفاذية الإخـــتيارية لأيـــون مـــثل البوتاسيوم وعدم نفاذ الأيونات الأخـــرى يمكن أن يفسر جهد الغشاء، فقد يخرج البوتاسيوم خارج الخلية مع مـــنحدر الـــتركيز تاركـــا زيادة من الشحنة السالبة داخل الخلية لتجعل جهد الغشـــاء الخـــلوي ســـالبا وكما أوضح العالم الألماني Bernstien أن جهد الـــراحة resting potential يختـــلف بإخـــتلاف لوغاريـــتم تركيـــز أيون البوتاســـيوم فى الخارج $[K^+]$ وجهد الغشاء يمكن أن ينعكس إذا زاد $[K^+]$ فى الخـــارج، وقـــد تـــم توضـــيح ذلـــك بإستخدام أيونات معلمة بذرات مشعة radiolabeled ions للـــتأكد من أن حركية البوتاسيوم تشرح هذا التأثير فى جهـــد الغشـــاء، وكذلك وجد أن جهد الغشاء يختلف بإختلاف درجة الحرارة المطلقة، وعلى ذلك فإن جهد الغشاء يقدر بالإتزان بين قوتين:

القـــوة الأولى: إتجـــاه أيونـــات البوتاسيوم لكي تتحرك خارج الخلية أى مع منحدر التركيز وهذه القوة يعبر عنها كالآتي:

$$RT \ln \frac{[K^+_{inside}]}{[K^+_{outside}]}$$

حيث R هو الثابت العام للغازات

T هي درجة الحرارة المطلقة

القـــوة الثانية: إتجاه أيونات البوتاسيوم لتسحب مرة أخرى مؤدية إلى سالبية الخلية، وهذه القوة الكهربية electrical force يمكن وصفها بالرمز zFE

حيث z هي تكافؤ الأيون

F هي رقم فاراداى Faraday

E جهد الغشاء membrane potential

وعند الاتزان تكون معادلة Nernst لأيون البوتاسيوم كالآتي:

$$zFE_K = -RT \ln \frac{[K^+_{in}]}{[K^+_{out}]}$$

$$E_K = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[K^+_{in}]}{[K^+_{out}]}$$

ولكي نعبر بدقة عن الجهد الكلى للغشاء E_M فإنه يجب أن نأخذ فى الحسبان جميع الأيونات فى الخلية ونفاذيتها ونسب تركيزاتها.

ويمكن التعبير عن جهد غشاء الخلية بمعادلة Goldman-Hodgkin-Katz

$$E_M = -\frac{RT}{zF} \ln \frac{P_K [K^+_{in}]}{P_K [K^+_{out}]} + \frac{P_{Na} [Na^+_{in}]}{P_{Na} [Na^+_{out}]} + \frac{P_{Cl} [Cl^-_{out}]}{P_{Cl} [Cl^-_{in}]} +$$

حيث P هي نفاذية الغشاء للأيون membrane permeability

ويمكـــن توضيح جهد الخلية نتيجة الإستقطاب أو إزالة الإستقطاب أو زيادة السالبية داخل الخلية كما هو موضح بالشكل التالى:

[- - - - -] **More negative potential (Hyper polarization)**
[-] **Negative potential (Polarized)**
[0] **Neutral potential (Depolarization)**
[+] **Positive potential (Depolarization)**

ولتحـــليل إتجـــاه ســـريان التيار فى الخلية الحية يتم ذلك عن طريق إســـتخدام إلكـــترود دقيـــق ومقوى للتيار الإليكتروني وكذلك مسجل لرسم الذبذبات وملاحظتها scilloscope وعلى ذلك يصبح التيار المسجل كالآتي:

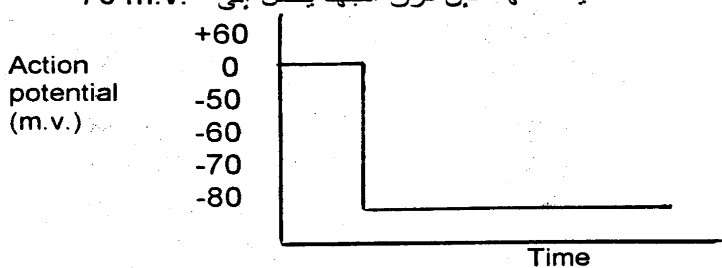
أولا : فى حالـــة وضـــع طرفي الأليكترود على السطح الخارجي للخلية فإن فرق الجهد يكون مساويا للصفر

Action potential (m.v.)

+60
Zero
-50
-60
-80

Time

ثانيا: فى حالة وضع أحد الأليكترودات على السطح الخارجي والآخر داخل الخلية نفسها فإن فرق الجهد يصل إلى -70 m.v.



وذلــك يعنى أن الشحنة داخل الخلية العصبية سالبة بالنسبة لخارجها وهــذا الــنوع من الجهد موجود فى جميع أنواع الخلايا وهو ما يسمى بأن الخلية مستقطبة كهربيا electrically polarized

٤-٥- الانتقال الكيماوي خلال الوصلات العصبية

Chemical transmission at synapses

يطلق على منطقة التلامس functional junction بين الخلية العصبية وأي خــلية أخــرى إسم synapse وهى منطقة التلامس أو التشابك العصبي وتظهــر هذه المنطقة فى نهاية المحاور على شكل انتفاخ مفرطح حيث تأخذ نهايــة المحاور تحويرات معينة تتلاءم مع وضع الاتصال سواء أكانت مع خــلية حســية أخــرى أو خلية عضلية، ويوجد في نهاية المحور العديد من الحويصــلات الدقيقــة يــتراوح قطــرها بيــن 200 - 500 A° وتســمى synaptic viscles والتى تحتوى بداخلها على المادة الكيماوية المسئولة عن التوصيل العصبي أى نقل الحس أو نقل الإشارة العصبية كيماويا وكهربيا فى أى كــائن حــي، وتســمى هــذه المــواد الكيماويــة بالموصلات العصبية neurotransmitters وقــد وجــد أن أيونــات الماغنســيوم Mg^{++} وأيونات

الكالسيوم Ca^{++} تتدخل فى عملية تحرير الموصل العصبي أسيتايل كولين (ACh release) وكذلك تتحكم فى أنزيم الأسيتايل كولين استيريز AChE

والخلية العصبية الواحدة تقوم بتخليق نوع واحد فقط من الموصلات العصبية، وتوجد أنواع عديدة من الموصلات العصبية يمكن إيجازها فيما يلى:

أ- الموصلات العصبية أحادية الأمين Monoamines

ويشمل هذا النوع الموصلات العصبية التالية:

Acetylcholine (ACh)
Norepinephrine (NE)
Epinephrine (EP)
Dopamine
Serotonin
Histamine

ب- الموصلات العصبية من الأحماض الأمينية Amino acids

ويشمل هذا النوع الموصلات العصبية التالية:

Gamma amino butyric acid (GABA)
Glutamic acid
Glycine
Taurine

جـ- الموصلات العصبية من الببتيدات Neuropeptides

ويشمل هذا النوع الموصلات العصبية التالية:

Methionine-enkephalin
Leucine-enkephaline
Substance P
Neurotensin
Beta endorphin
ACTH
Angiotensin II
Oxytocin
Vasopressin
Vasoactive intestinal polypeptide
Somatostalin

Thyrotropin releasing hormonre
Luteinizing hormone releasing hormone
Bombesin
Carnosine
Cholecystokinin-like peptide

ولابـــد مـــن توفر بعض الخصائص فى المادة التى تعمل كموصل عصبى وهى:

١- يجـــب أن تـــتواجد هذه المادة الكيماوية فى نهايات الخلايا العصبية عند منطقة presynaptic membrane

٢- يجـــب أن تـــتواجد الأنـــزيمات المسئولة عن تخليق أو تحليل هذه المواد الكيماوية عند أو بالقرب من منطقة الشبك أو التلامس العصبي synapse

٣ـــ يجـــب أن تـــتحرر تـــلك المادة الكيماوية من الـــ presynaptic fiber بواسطة المؤثر الطبيعي normal stimuli الناتج عن الـــ presynaptic neuron

٤ـــ يجـــب أن تعـــطى هـــذه المـــادة الكيماويـــة نفـــس التأثيرات على الـــ postsynaptic membrane عـــند تطـــبيقها عمليا والتى تحدثها عندما تتحرر هذه المادة الكيماوية من الـــ presynaptic fiber

وفى الوصـــلة العصـــبية synapse فـــإن عمـــلية التوصـــيل neurotransmission تمر بأربعة مراحل هي:

١ـــ تخليق وتخزين الموصل العصبي synthesis and storage

٢ـــ تحرير الموصل العصبي Transmitter release

٣ـــ تنشيط مستقبلات الموصل العصبي receptor activation

٤ـــ إيقاف نشاط الموصل العصبي transmitter inactivation

ويـــتم تخـــليق معظـــم الموصـــلات العصـــبية خـــلال الـــــ presynaptic terminal بواســـطة أنـــزيمات موجودة في الخلية ثم تخزن

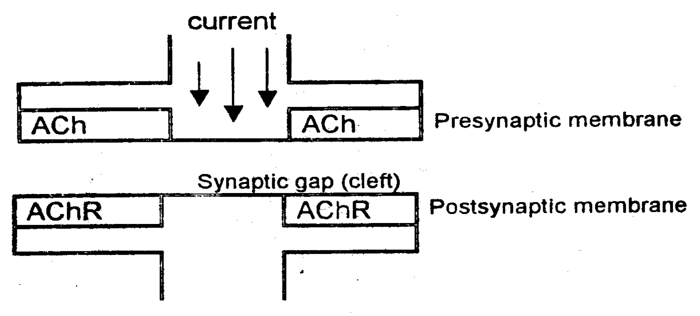
هـــذه الموصلات المخلقة داخل حويصلات توجد في نهايات الخلايا العصبية، ويحـــدث تحريـــر للموصل العصبي نتيجة لعمليات متتابعة تبدأ بحدوث جهد الفاعـــليةan action potential كما شرحنا سابقا بواسطة أي مؤثر أو منبه خلال الـــ terminal region مؤدية إلى إزالة الإستقطاب depolarization وهـــذا الأخيـــر يـــزيد مـــن نفاذيـــة أيونـــات الكالســـيوم عـــند الـــــ terminal membrane ويـــتحرك الكالسيوم خلال الألياف العصبية ثم يدخل الكالسيوم إلى الـــ terminal فيؤدى إلى حركة الـــ synaptic vesicles إلى الـــــ terminal membrane ثـــم يندفع الموصل العصبي من الحويصلات ويمر عبر الـــ synaptic cleft ليصل إلى الـــ post synaptic membrane ويرتبط مع المستقبل الخاص به ويحدث تغيرات فى نفاذية الأيونات قد تكون ســـريعة أو بطيـــئة عـــند الـــ post synaptic membrane نتيجة إرتباط الموصـــل العصـــبي مع المستقبل الخاص به مما يسبب إثارة لغشاء الخلية ، وهـــذه العملية تكون غير عكسية كما أنها تكون سريعة حيث تحدث فى خلال أجـــزاء من الثانية milli seconds وتعود مرة أخرى إلى حالتها الطبيعية، ويوجـــد عـــند ســـطح الـــ post synaptic membrane للوصلة العصبية أنزيمات تسمى catabolizing enzymes والتى لها دور في تحليل الموصل العصـــبي لإيقـــاف فعله، ومن أمثلة ذلك أنزيم Acetyl cholinesterase والذي يقوم بتحليل الموصل العصبي acetylcholine بعد القيام بعمله.

ويوجـــد نوعين من الوصلات العصبية هي وصلة عصبية – عصبية neuron neuron junction، وصـــــلة عصـــــبية ـــ عضـــــلية neuron muscular junction، ويختـــلف نوع الموصل العصبي بإختلاف نـــوع الوصلة ونوع الكائن الحى وكذلك يتحدد إسم الوصلة على حسب نوع الموصل العصبي. وتنقسم الوصلات العصبية فى كل من الحشرات والثدييات على أساس نوع الموصل العصبي إلى ما يلي:

أولا: وصلة كولينرجية Cholinergic Junction الموصل العصبي فيها هو الأسيتايل كولين Acetyl choline

ثانيا: وصلة أدرينالية Adrenergic Junction والموصل العصبي فيها هو Adrenaline, Norepinephrine (N E)

والوصلة العصبية العصبية تكون كولينيرجية فى كل من الثدييات والحشرات بينما تكون الوصلة العصبية العضلية كولينرجية فى الثدييات وأدرينالية فى الحشرات ومعنى ذلك أن الأسيتايل كولين الموجود فى الحشرات يكون فى المخ والحبل العصبي فقط. ويوضح الرسم التالى شكل الوصلة العصبية:



وعند حدوث الإشارة العصبية يحدث إثارة للصوديوم الموجود خارج الخلية ويمر تيار كهربي فى المحور وتتحرك الحويصلات التى بها الموصل العصبي مكتسبة طاقة فتتحرر مادة الأسيتايل كولين من داخل الغشاء إلى خارجه ويرتبط الـ ACh بالمستقبل AChR فيحدث تحويرات configuration لبروتين AChR وتفتح قنوات بروتينية يندفع منها تيار الصوديوم العالى ناقلا التيار الكهربي وفى نفس الوقت يحدث إنتقال للبوتاسيوم ليحل محل الصوديوم الذي تم إفرازه وبذلك ينتقل الحس كهربيا وكيماويا electrical chemical transmission أى أن إرتباط الموصل العصبي مع المستقبل يغير من نفاذية الغشاء العصبي فتؤدى إلى زيادة نفاذية

أيونـــات الصوديوم بشكل خاص كما ذكرنا سابقا أثناء التنبيه العصبي وهكذا تقـــوم هـــذه المواد مقام المنبه أو المؤثر للزوائد الشجرية السيتوبلازمية مما يـــؤدى بالـــتالي إلى نقـــل الإشارة العصبية على طول المحور العصبي لهذه الخلية العصبية المجاورة للخلية العصبية المثارة أصلا وكما ذكر سابقا وهكذا دواليك، ووجود أنزيم الأسيتايل كولين استريز AChE هنا هام جدا حيث أنه يـــنظم العلاقة بين الأسيتايل كولين ACh ومستقبل الأسيتايل كولين AChR حيث أنه نتيجة الإفراز المستمر للموصل العصبي وإرتباطه بالمستقبل يستمر إندفاع تيار الصوديوم طالما أن القنوات البروتينية مفتوحة فى المستقبل وهذا يؤدى إلى إجهاد الكائن الحى ويموت وذلك نتيجة تراكم الأسيتايل كولين على مستقبل الأسيتايل كولين وهنا يقوم أنزيم الأسيتايل كولين إستيريز بتحليل مادة الأسيتايل كولين المتراكمة على المستقبل إلى قاعدة الكولين choline base والخـــلات acetate، وبذلـــك يـــتوقف عمل الأسيتايل كولين وُتعود نفاذية الأغشـــية العصـــبية إلى طبيعـــتها فى حالـــة الراحة، كما أن وجود أنزيم Choline acetyl transferase (ChAT) هام جدا فى إعادة تخليق الأسيتايل كوليـــن مرة أخرى عن طريق تجميع قاعدة الكولين مع الخلات الناتجة من تحـــلل الأســـيتايل كولين وذلك لإعادة الدورة مرة أخرى وتسمى هذه الدورة بإسم الدورة الكولينرجية Cholinergic synaptic cycle والدخول فى أى خطـــوة مـــن خطوات هذه الدورة الكولينرجية ربما يؤدي إلى موت الكائن الـــحى وتســـمى المركبات التى تؤدى إلى كسر هذه الدورة بالسموم العصبية Neuro poisons.

ويختلف الإنتقال فى الوصلات العصبية عن المحاور فى الإنتقال فى الوصـــلات العصـــبية بـــطئ حيث يصل إلى ١٠٠ نبضة /ثانية بينما تصل الإســـتجابة التدريجية في المحاور إلى ١٥٠٠ نبضة /ثانية، كما أن النبضات تنـــتقل فى الوصلة العصبية فى إتجاه واحد بينما فى المحاور تتحرك فى كلا الإتجاهين.

٤-٦- أهداف المبيدات داخل الجسم Pesticide targets

وفي ضوء ما ذكر عن الجهاز العصبي ووظائفه ودور بعض الأنزيمات الهامة في فسيولوجيا الجهاز العصبي وعلاقتها بالمركبات الحيوية الأخرى في جسم الكائن الحي يمكننا أن نتحدث عن أهم الأهداف الحيوية للمبيدات والتي قد يتسبب عنها موت الكائن الحي عند تداخل المبيدات معها.

٤-٦-١- أنزيمات الكولين إستيريز Cholinesterases ChE'S

ويوجد نوعين من أنزيمات الكولين إستيريز على أساس إختلاف مادة التفاعل وكذلك على أساس مكان تواجد كل منهما وهما اسيتايل كولين استريز، بيوتدايل كولين استيريز.

٤-٦-١-١ بيوتيرايل كولين إستيريز Butyryl cholinesterase (BuChE)

ويسمى الكولين إستيريز الكاذب Pseudo ChE أو غير النوعي nonspecific ChE أو كولين إستيريز البلازما plasma ChE، ورقم هذا الأنزيم هو (3.1.1.8) ، ومادة تفاعل هذا الأنزيم هي Butyryl choline لا يوجد أنزيم BuChE في اللافقاريات Invertebrates، بينما يوجد أنزيم AChE بوفرة في النسيج العصبي، أما في حالة في الفقاريات Vertebrates يوجد كلا النوعين من هذه الأنزيمات حيث يوجد أنزيم AChE في كرات الدم الحمراء وكذلك في النسيج العصبي والعضلي فقط بينما يوجد أنزيم BuChE في العديد من الأنسجة مثل بلازما الدم والكبد والنسيج العصبي.

ويختلف كل من الأنزيمين في حساسيته للمثبطات المختلفة، فنجد أن أنزيم BuChE المعزول من بلازما الحصان حساس لمبيد *iso*-OMPA حوالي 11,300 مرة عن أنزيم AChE المعزول من كرات الدم الحمراء من

الحصـــان، كما وجد أيضا أن حساسية كولين إستيريز بلازما الحصان لمبيد mipafox تكـــون 4,200 مرة أعلى من حساسية كولين إستيريز كرات الــدم الحمـــراء المعـــزولة مـــن الحصان. وسوف نهتم بالحديث عن أنزيم الأســـيتايل كولين إستيريز على أساس أنه هو الأنزيم المحلل لمادة الأسيتايل كوليـــن ممـــا يجعلـــه هدفـــا حيويـــا هامـــا للمبيدات الفوسفورية العضوية والكرباماتية.

٤-٦-١-٢- أنزيم الأسيتايل كولين إستيريز

Acetyl cholinesterase (AChE)

يعتـــبر من أهم أنزيمات التحلل المائي في جسم الكائن الحي ويسمى الكوليـــن إســـتيريز الحقيـــقى true ChE أو الكوليـــن إستيريز المتخصص specific ChE أو كولين إستيريز كرات الدم الحمراء Crthrocyte ورقم هذا الإنزيم هو (3.1.1.7) ومادة تفاعل هذا الإنزيم هى الأسيتايل كولين acetyl choline وهو له وظيفة حيوية هامة جدا حيث يقوم بتحليل الموصل العصبي أسيتايل كولين ACh ولذلك يسمى AChE وذلك بكسر الرابطة الإسترية وتحرير قاعدة الكولين طبقا للمعادلة التالية:

$$\underset{\text{acetyl choline}}{CH_3COOCH_2CH_2N^+(CH_3)_3} + HOH \rightarrow \underset{\text{acetate}}{CH_3COO^-} + H^+ + \underset{\text{choline base}}{HOCH_2CH_2N^+(CH_3)_3}$$

وهذا التفاعل عكسي reversible ولكنه تحت الظروف العادية يتجه نحو التفاعلات الطردية أي نحو تكوين قاعدة الكولين وحمض الخليك. وعند زيـــادة تركيز مادة التفاعل ACh حتى تركيز $10^{-2.5}$ M يزداد معدل التحلل ولكـــن إذا زاد تركيز مادة التفاعل عن هذا الحد فان معدل التحلل يقل. ومادة الأســـيتايل كوليـــن هـــذه هـــي أحـــد أهم الموصلات العصبية وتتحرر من الحويصلات الموجودة في نهايات التوصيلات العصبية لتصل إلى مستقبلاتها

AChR لـــنقل الإشارة أو الحس ثم بعد ذلك يقوم أنزيم AChE بتحليل مادة الأســـيتايل كولين بعد إنتهاء مهمتها في نقل أو توصيل الإشارة وهكذا تتكرر هـــذه العمـــلية الحيوية، لأن تراكم مادة الأسيتايل كولين يؤدى إلى إستمرار إفـــراز تيار الصوديوم وبالتالي إجهاد الكائن الحى وحدوث تشنجات ثم شلل وأخيـــرا يمـــوت الحيـــوان، وعـــلى ذلك يعتبر تثبيط أنزيم الأسيتايل كولين إســـتيريز هـــدف حيـــوي للمبيدات ومن أهم المثبطات لهذا الأنزيم المبيدات الفوسفورية العضوية والكرباماتية. ولكي نفهم كيفية التداخل بين هذه المبيدات وهذا الأنزيم لابد من دراسة الخصائص الكيموحيوية لهذا الأنزيم لمعرفة أهم المراكز الفعالة لهذا الأنزيم.

مراكز أنزيم الأسيتايل كولين إستيريز Enzyme sites

أولا: المركز التفاعلي في الأنزيم The catalytic site (esteratic site)

أنـــزيم AChE عـــبارة عن بروتين به العديد من الأحماض الأمينية ومـــنها الحمـــض الأميـــني serine وتركيـــبه الكيمـــاوي هـــو: $HO\text{-}CH_2CH(NH_2)COOH$ وتعتـــبر مجموعة الهيدروكسيل الموجودة في هـــذا الحمـــض الأميني هي المركز التفاعلي لهذا الأنزيم والذي يرتبط عنده مـــادة الـــتفاعل ACh أو أي مثـــبط ينافس مادة التفاعل على الارتباط بهذا المركـــز التفاعلي مثل المبيد الفوسفورى العضوي أو الكرباماتى، وعلى ذلك نجد أنه لتثبيط أنزيم الأسيتايل كولين إستيريز بواسطة المركبات الفوسفورية فـــإن ذرة الفوســـفور تقـــوم بمهاجمـــة مجموعة الهيدروكسيل الموجودة في الحمـــض الأميني سيرين الموجود في المركز التفاعلي في الأنزيم أي تعمل electrophilic attack مكونـــة معقـــد بيـــن الأنزيم والمبيد ويتوقف شدة الإرتـــباط في هذا المعقد على درجة السحب الإليكتروني للمجاميع المرتبطة بـــذرة الفوســـفور electron-withdrawing لكـــي تعطيهـــا صـــفة حـــب الإليكـــترونات electrophilic character اللازمـــة للإرتـــباط بمجموعة

الهيدروكسـيل ولذلـك نجد أن المجاميع المستبدلة والأكثر حبا للإليكترونات مـثل الهالوجينات والنيترو والسيانيد والألدهيد والكربوكسيل تجعل المركب أكـثر قـدرة عـلى التثـبيط، وأيضا وجود ذرة أكسيجين مرتبطة مع ذرة الفوسـفور P=O يجعل التثبيط أعلى لأن قوة الإرتباط أشد منها في حالة ذرة الكـبريت مـثلا P=S وذلـك لأن ذرة الأكسيجين لها قدرة أعلى في سحب الإليكترونات بالمقارنة بذرة الكبريت وبالتالي فهي تركز شحنة موجبة عـلى ذرة الفوسفور بدرجة أكبر مما يسهل إرتباطها بهيدروكسيل السيرين. ومـن هنا نجد أن العمليات الميتابوليزمية التي تحدث داخل جسم الكائن الحي مـثل أكسـدة مبيد الباراثيون وتحويله الى باراكسون يزيد من سمية المركب لأنه يزيد من خاصية electrophilicity لذرة الفوسفور.

$$(C_2H_5O)_2P(=S)\text{-}O\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 \xrightarrow{\text{desulfuration}} (C_2H_5O)_2P(=O)\text{-}O\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2$$

parathion → paraoxon

بيـنما نجـد أن العمـليات الأخـرى مـثل ازالـة مجموعة ألكيل O-dealkylation تقلل من تأثير المركب على الأنزيم لأنها تقلل من خاصية electrophilicity لـذرة الفوسـفور وعلى ذلك نجد أن تعظيم خاصية الـ electrophilicity لـذرة الفوسـفور يؤثر بشكل كبير جدا على معدل فسفرة أنزيم AChE

$$(C_2H_5O)_2P(=O)\text{-}O\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 + HO\text{-}E \xrightarrow{\text{hydrolysis}} (C_2H_5O)_2P(=O)\text{-}O\text{-}E + HO\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2$$

paraoxon + AChE → phosphorylated enzyme + nitrophenol

ثانيا: مواقع إرتباط أخرى في الأنزيم Binding sites

١ – الجانب الأنيونى The anionic site

وجـد أنـه عـلى الرغم من أن جميع المركبات المتفاعلة مع أنزيم الأسيتايل كولين إستيريز ترتبط مع المركز التفاعلي للأنزيم catalytic site لكـنها قد ترتبط مع جوانب إرتباط أخرى مختلفة تماما مثل الجانب الأنيونى وذلـك قبل الإرتباط مع المركز التفاعلي مباشرة، ومن المعروف أن الجانب الأنيـونى هـو المسـئول عن إرتباط مجموعة $N^{+}(CH_3)_3$ الموجودة في الأسيتايل كولين مع أنزيم AChE

٢ – الجانب الغير قطبي The hydrophobic site

تـتقارب المجـاميع الغير قطبية في المثبط مع الجانب الغير قطبي عـلى سطح الأنزيم، على سبيل المثال عند إضافة مركب فوسفورى يحتوى على مجموعة غير قطبية مثل سلسلة ألكيلية فإن جزيئات الماء تترتب حولها وتمـنع تقاربهـا مع الأنزيم، ولكن إذا كانت السلسلة الألكيلية بجوار الجانب الغير قطبي على سطح الأنزيم فإن المبيد يتقارب مع الأنزيم.

٣ – جانب أو جوانب تكوين معقد مع الأنزيم

Site(s) for charge-transfer complex (CTC) formation

قـد يحـدث الإرتباط بين بعض المركبات الكرباماتية والأنزيم عن طـريق تكويـن CTC فالمركـبات الكرباماتية الأروماتية لها القدرة على تكويـن هـذا المعقـد وخاصة إذا وجدت مجاميع دافعة للإليكترونات مثل H_3 ; NH_2 عـلى الحـلقة العطـرية حيـث تقوم هذه المجاميع بإعطاء أليكـترونات إلى الحلقة مما يسهل تكوين معقد بين هذا المركب والأنزيم بينما تقل قدرة تكوين هذا المعقد إذا كانت المجاميع المستبدلة ساحبة للإليكترونات، وعـلى ذلك فإن الكربامات الأروماتية يمكنها تثبيط أنزيم AChE عن طريق تكوين CTC.

٤ - جانب الإندوفينايل An indophenyl binding site

عـــند معامـــلة أنـــزيم AChE بـــبعض المـــواد الألكيـــلية مـــثل MCP or Tdf aziridinium compounds فإنهـــا تحـــور وتغير من شكل الأنـــزيم لدرجـــة تـــؤدى إلى فقد قدرته على الإرتباط مع مادة تفاعله نفسها ACh أو مـــع مثبطاته ولكن على العكس من ذلك يزيد من مقدرة الأنزيم عـــلى التفاعل مع خلات الإندوفينايل indophenyl acetate وذلك يعني أن الاخـــتلافات بيـــن هذه الاستجابات تحدث بسبب وجود مواقع مختلفة يرتبط عـــليها اســـترات الاندوفينايل مثل indophenyl dimethyl carbamate, indophenyl diethyl phosphate بالمقارنة بالمركبات الأخرى المذكورة.

ثالثا: جوانب بعيدة عن مراكز النشاط Allosteric sites

وهى أن المثـــبط يرتبط بأي مكان على سطح أنزيم AChE خلاف المجـــاميع الفعالة أي بعيدة عن المركز التفاعلي بمعنى أن يرتبط المثبط بأي مكان خلاف المكان الذي يرتبط عليه الأسيتايل كولين.

٤-٦-٢- مستقبلات الموصلات العصبية Neurotransmitter receptors

يحـــدث الإتصـــال بيـــن الخلايـــا العصبية المختلفة بطريقة كهربية وكيماويـــة، فعـــندما تصل الإشارة الكهربية إلى نهايات الخلية العصبية فإن جزيـــئات الموصل العصبي neurotransmitter تنطلق من هذه الخلية إلى خارجهـــا موصـــلة بذلك الحس إلى الخلايا الأخرى عن طريق تداخلها مع مكونات غشاء الخلية المستقبلة سواء كانت خلية عصبية أو عضلية أو غدة، و مكونات غشاء الخلية المستقبلة تسمى receptor كما أن نقطة الإتصال بيـــن الموصل العصبي ومستقبلاته تسمى synapse كما سبق شرحه في الجهاز العصبي بالتفصيل.

وقـد يحـدث أن تـتهيج الوصـلات العصـبية كهـربيا وتسمى excitatory synapses ممـا يؤثـر عـلى نظـام الدفع الأيونى لأيونات الصـوديوم والبوتاسـيوم حيـث تفـرز أيونـات الصـوديوم داخل الخلية influx of sodium ويسـتمر خـروج البوتاسيوم efflux of potassium مسـببة إزالـة الإستقطاب لغشاء post synaptic ولو حدث تداخلات كثيرة بيـن الموصل العصبي ومستقبلاته فإن عملية إزالة الإستقطاب تزداد وعند الوصـول إلى مستوى معين ينشأ جهد الفاعلية action potential ثم يزداد على طول الخلية.

وقـد يحـدث أن تثـبط الوصلات العصبية أي تهيج كهربي وتسـمى inhibitory synapses بمعـنى أنهـا تمنع حدوث تهيج كهربي وذلك عن طريق زيادة دفع أيونات الكلوريد السالبة مؤدية إلى زيادة السالبية Hyperpolarization of post synaptic membrane وبذلك نجد أن نفس الموصـل العصـبي يمكـن أن يعمـل فـي أي مـن الحالـتين excitatory or inhibitory synapses.

ويطـلق على أي مركب سواء كان أيون أو مبيد أو دواء أو حتى موصـل عصـبي إسـم Ligand عند إرتباطه مع مستقبلاته في الوصلات العصـبية، وإذا كـان هذا المركب يسبب إزالة لإستقطاب غشاء الخلية في الوصـلات excitatory synapse أي يـؤدى إلى دخول كمية من أيونات الصوديوم إلى داخل الخلية العصبية يسمى هذا الـ Ligand في هذه الحالة agonist، أما إذا سبب تثبيط block transmission أي أن الغشاء يظل كمـا هو فإن الـ Ligand يسمى في هذه الحالة antagonist ويمكن تحـت ظـروف خاصة مثل إستخدام جرعات عالية من الـ Ligand أن يـؤدى الـ agonist ligand إلى تثبيط block transmission ويظل

الغشـــاء ســـالبا تمامـــا كمـــا يحدث في حالة الـــ ligand antagonist وتسمى هذه الظاهرة بعدم الحساسية desensitization.

وتوجد كيماويات كثيرة تعرف على أنها موصلات عصبية كما ذكرنا ســـابقا، وإذا كان الموصل العصبي هو الأسيتايل كولين ACh فإنه في هذه الحالـــة يطـــلق على منطقة الـــ synapse أنها كولينرجية cholinergic، وإذا كـــان الموصـــل العصـــبي هو الأدرينالين فإنه يطلق على منطقة الـــ synapseفـــي هـــذه الحالـــة أنها أدرينالينية adrinergic وعلى ذلك نظرا لوجـــود الكثير من الموصلات العصبية فإنه يوجد العديد من المستقبلات لها ومن أمثلة مستقبلات الموصلات العصبية ما يلي:

٤-٦-٢-١ - مستقبلات Acetyl Choline Receptors (AChRs)

وهنا يكون الموصل العصبي هو الأسيتايل كولين وتركيبه الكيماوي هو:

$$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}N^{+}(CH_3)_3$$

وتوجـــد هـــذه المســـتقبلات فـــي مـــخ الحيوان وفى العقد العصبية ganglia وكذلك عند مناطق إتصال الخلية العصبية بالغدد nerve-gland junctions هـــذه المســـتقبلات عبارة عن جزيئات بروتينية عالية الإختيارية والتخصـــص ولهـــا مواضـــع معـــروفة ومحددة للإرتباط عليها، ومصطلح neurotransmitter receptor يصـــف لـــنا مواضـــع إرتـــباط جزيـــئات الموصلات العصبية مثل ACh or norepinephrine التي توجد عادة في الوصلات العصبية والوصلات العصبية العضلية والوصلات العصبية الغدية neuroglandular synapses، وعـــادة عـــند حـــدوث إثارة لهذه الوصلات يـــتحرر الموصـــل العصبي من نهايات العصب إلى الفراغ الموجود في تلك الوصـــلة synaptic gap ثم تصل إلى غشاء الـــ postsynaptic حيث

تتفاعل الموصلات العصبية مع هذه المستقبلات وترتبط عليها وهذا الإرتباط ضروري لفتح قنوات هذه المستقبلات receptor channel لخروج أيونات الصوديوم ودخول أيونات البوتاسيوم ويحدث إزالة الإستقطاب، وفعل الموصلات العصبية neurotransmitter action يتحدد بسرعة بإزالة الموصل العصبي القريب من الـ receptor عن طريق إعادة أخذه مرة أخرى reuptake كما في حالة الـ adrenergic synapses أو عن طريق التحلل المائي بواسطة أنزيم AChE في حالة الوصلات الكولينرجية، هذا إلى جانب حدوث بعض الفقد خلال عملية الإنتشار diffusion، وتوجد مستقبلات الأسيتايل كولين acetylcholine receptor في العضلات والغدد والمخ والحبل الشوكي كما توجد في كرات الدم الحمراء والخلايا الليمفاوية وخلايا النخاع في الفقاريات، وتختلف إستجابة هذه المستقبلات للمواد الكيماوية المختلفة.

ويوجد نوعين رئيسيين لمستقبلات الأسيتايل كولين وهما: nicotinic receptor ويوجد في الوصلات بين العصب مع العضلات الهيكلية nerves with skeletal muscles والنوع الثاني هو muscarinic receptor ويوجد في الوصلات بين الأعصاب مع الغدد والعضلات الناعمة nerves with glands and smooth muscles وأيضا في الجهاز العصبي المركزي.

أولا: المستقبلات النيكوتينية Nicotinic receptors

وهي تنشط activated بواسطة النيكوتين nicotine ولذلك تسمى بالمستقبلات النيكوتينية، كما أنها تنشط أساسا بواسطة الأسيتايل كولين ولكنها تثبط inhibited بواسطة b-tubocurarine وهذه المستقبلات النيكوتينية توجد في العضلات الهيكلية والمخ والحبل العصبي

والعقد العصبية ganglia ويعتبر α- bungarotoxin (α-BGT) المعزول مـن الـ krait venom مثبط عالي التخصص لمستقبلات nicotinic neuromuscular receptors

ثانيا: المستقبلات المسكارينية Muscarinic receptors

وتسمى هـذه المستقبلات بهذا الإسم نظرا لأنها تنشط activated بواسطة مركبات الـ L-muscarin، كما أنها تنشط أيضا بواسطة ACh, pilocarpine ولكنها تثبط بواسطة atropine, scopolamine, quinuclidinyl benzilate (QNB)، وتوجد هذه المستقبلات في العضلات القلبية والعضلات الناعمة والمخ والحبل العصبي والعقد العصبية والغدد.

ميكانيكية عمل مستقبلات الأسيتايل كولين

تـم دراسة ميكانيكية عمـل المستقبلات ووظيفتها في الوصلات الكولينرجية بين العصب المحرك motor neuron والعضلات الهيكلية skeletal muscle في الفقاريات وعلى ضوء هذه الدراسات تعتبر قنوات مستقبلات الأسيتايل كولين النيكوتينية nicotinic ACh-receptor / channel complex جـزء متكامل مع غشاء الـ post synaptic حيث أنها تتكون نتيجة إرتباط الأسيتايل كولين وحدوث تغيرات تحويرية conformation وتتفتح القنوات ويخرج من خلالها الصوديوم ويدخل البوتاسيوم تبعا لمنحدر التركيز، وهذه القناة الأيونية ionic channel تفتح لفترة قصيرة جدا تصل إلى حوالي 0.001 من الثانية كمتوسط عام، ويتسبب عن ذلك إزالة للإستقطاب depolarization ويصبح جهد الخلية حوالي 0.22 µv عند درجة حرارة 22 °C كما يحدث زيادة في التوصيل channel conductance وتختلف فترة فتح هـذه القنوات من منشط agonist لمنشط آخر، أي تختلف الفترة التي تظل فيها القنوات مفتوحة

بإختلاف المركب المستخدم في تنشيط هذه المستقبلات حيث تكون هذه الفترة حوالي 0.12- 0.35 ms في حالة الـ ASCh بينما في حالة الـ ACh تكـون 1ms وفي حالة الـ suberyldicholine تصل إلى 1.65 ms وعـلى ذلـك فإن عملية فتح وقفل هذه القنوات تعتمد على الجهد والحرارة ، وإذا كـانت عمـلية إزالة الإستقطاب الكلية total depolarization التي تحدث على غشاء الـ postsynaptic كبيرة بدرجة كافية فإنه يحدث الفرق فـي جهـد العضلات muscle action potential وعملية تحلل الأسيتايل كوليـن بواسـطة أنـزيم AChE تقـلل من تركيز الأسيتايل كولين في الـ synaptic gap مما يحدد هذا الفرق في جهد العضلات أو بمعنى آخر يحدد مـن فعـل الأسـيتايل كوليـن، وعملية تكرار إثارة العصب أو تثبيط أنزيم الأسـتايل كوليـن إستيريز بسبب تراكم في مادة الأسيتايل كولين وذلك يثبط وظيفـة المسـتقبل الكوليـني AChR وتـتحور جزيـئات هـذا المستقبل AChR /Channel molecules إلى صورة غير حساسة desensitized form

وعـلى ذلك يوجد ثلاثة حالات لمستقبل الأسيتايل كولين AChR تتلخص فيما يلي:

١ – الحالة العادية أو الراحة Resting state:

وهـي الحالة التي يكون عليها المستقبل قبل إرتباطه سواء بمنشطات أو حتى مثبطات، أي قبل إثارة العصب.

٢ـ الحالة النشطة Activated state:

وهـي الحالـة الـتي يحدث فيها إرتباط بين ACh مع AChR ثم يحدث الإنتقال الأيوني للصوديوم والبوتاسيوم كما ذكرنا من قبل.

٣ـ الحالة الغير حساسة Desensitized state:

وهـي الحالـة الـتي تنتج عن تكرار عملية الإثارة مما يسبب زيادة تحرير مادة الأسيتايل كولين وتراكمها عند مستقبلات الأسيتايل كولين مؤدية

إلى تثـبيط أنـزيم AChE بسـبب تـراكم مادة تفاعله وتصبح المستقبلات الكولينية غير حساسة.

ويـبدو أن الكالسـيوم لـه دور جوهـري فـي وظيفـة الـ receptor / channel حيـث أن الـ AChR له ميل شديد للإرتباط مع الكالسـيوم، وعند إرتباط الـ ACh مع مستقبلاته يؤدي الى تحرر بعض أيونـات الكالسـيوم المرتـبطة بالمستقبل، بينما نجد أن إرتباط أي مثبط مع مسـتقبلات الـ AChR لا يؤدي إلى تحرير الكالسيوم منها ويظل تركيز الكالسـيوم عـالي على هذه المستقبلات، أي أن إرتباط أي antagonist مع هـذه المسـتقبلات يثـبط من هذه العملية inactive state، وعموما يكون الكالسيوم عالي جدا على مستقبلات الأسيتايل كولين في حالتي الراحة وإزالة الحساسـية resting & desensitized states ولكـن عندما يرتبط مسـتقبلات الأسـيتايل كوليـن مع أي agonist مثل الأسيتايل كولين يقلب المسـتقبل مـرة أخرى إلى حالة تنشيط تحرير الكالسيوم من على مستقبلات الأسيتايل كولين وتسمى هذه الحالة active Ca^{++} - deficient state وعلى الـرغم مـن أن الأسيتايل كولين هو endogenous transmitter لكل من المسـتقبلات الكولينية والمسكارينية فإنه توجد إختلافات بينهما في المواضع النشـطة active sites حيـث وجد أن مادة acetyl-α-methyl choline ترتبط أكثر مع nicotinic receptors ولذلك فهي تعتبر nicotinic drug بينما مادة acetyl-β-methyl choline تعتبر muscarinic drug، كما أنهما أيضا يختلفان في مدى الإستجابة لعملية التنشيط، وبصفة عامة تكون إستجابة الـ nicotinic receptors أسرع من مستقبلات muscarinic receptors.

وتوجـــد إخـــتلافات فـــي مســـتقبلات الأســـيتايل كولين بين كل من الحشـــرات والـــثدييات وقد تمت دراسة هذه الإختلافات بين كل من الذباب المـــنزلي والفـــئران، وقد وجد أن تركيز هذه المستقبلات في الحشرة أعلى من الحيوان حيث كان تركيز AChRs في مخ الذبابة المنزلية حوالي 2.2 nmoles/gm بيـــنما كان حوالي pmoles/gm 7.0 في مخ الـــ mouse كمـــا وجـــد أن مســـتقبلات الأسيتايل كولين في الحشرة أسهل في عزلها من الحيـــوان حيـــث تم عمل طرد مركزي للمخ في الذبابة المنزلية لمدة ساعة عـــلى 100,000 g وتـــم الحصـــول عـــلى بروتين AChRs في الـــ supernatant بيـــنما بـــروتين AChRs فـــي مـــخ الفأر ظل مرتبطا membrane bound ، وقـــد وجـــد أن المخ في الحشرات يحتوى على مســـتقبلات الـــ nicotinic receptor أكثر من الـــ muscarinic receptor بيـــنما يحـــتوى المخ في الثدييات على muscarinic receptor أكثر من nicotinic receptor .

ميكانيكية تثبيط فعل مستقبلات الأسيتايل كولين

Mechanism of inhibition of AChR function

يوجد موضعين للإرتباط على الـــ nicotinic receptor / channel وقـــد يكون شغل أو إحتلال هذه المواضع ضروريا لفتح القنوات الأيونية. إن جزيء مستقبلات الأسيتايل كولين عبارة عن غشاء منفرد غير متماثل ولكنه مـــتعدد المواضع الوظيفية ويكون مرتبط مع الـــ glycoprotein ويوجد على شـــكل disulfied cross-linked dimer وقـــد يوجـــد في بعض الحالات الأخـــرى فـــي صـــورة monomer ولكي يتم الإرتباط بين المستقبلات مع منشطاتها أو حتى مع مثبطاتها يحدث إختزال رابطة الـــ S-S bond أولا.

وتوجد عدة ميكانيكيات مختلفة لتفسير عملية تثبيط وظيفة AChRs منها:

أ- التثبيط التنافسي Competitive inhibition

إن المركـبات الـتي يمكنها تثبيط عملية التوصيل العصبي العضلي neuromuscular transmission بالتـنافس مـع مادة الأسيتايل كولين على الإرتـباط فـي نفـس الموضـع تسـمى مثـبطات تنافسـية compatetive antagonists or compatetive inhibitors ومـن أمثلة هذه المركـبات d-tubocurarine, α-BGT وهـذه المثبطات تقلل من حساسية الـ AChR وذلك بتقليل عدد مواقع الإرتباط على سطح المستقبل وبالتالي تقلل من عدد القنوات المفتوحة على المستقبل.

ب- التثبيط الغير تنافسي Noncompetitive or allosteric inhibition

وهـذا التثبيط يتم بواسطة بعض المركبات مثل atropine, DFP, procaine, piperocaine حيـث يـتم تثـبيط التوصيل العصبي العضلي بطـريقة غيـر تنافسـية وذلـك عـن طريق التأثير على النهايات العصبية time course of end plate current بدون أن ينافس الأسيتايل كولين عند مستقبلاته حيث ترتبط هذه المثبطات مع مكونات القنوات الأيونية في جزيء الـ receptor /channel مثـبطا بذلـك عمـلية نقل الأيونات خلال تلك القنوات.

جـ- إزالة حساسية المستقبل Desensitization

وهـذا التثـبيط يتم عن طريق زيادة تراكم الأسيتايل كولين على هذه المسـتقبلات مما يؤدي إلى تثبيط الأنزيم المسئول عن تحلل الأسيتايل كولين وبذلـك يـزداد تراكم الأسيتايل كولين أكثر مما يؤدي إلى إزالة حساسية هذه المستقبلات. وعموما يمكن أن يحدث تثبيط لهذه المستقبلات النيكوتينية نتيجة الـتركيزات العاليـة من منشطات AChR نفسها مثل النيكوتين أو الأسيتايل

كولين والتي تسمى receptor agonists وتعرف هذه الظاهرة بإزالة الحساسية، وهذا التأثير يشبه تثبيط أي أنزيم بزيادة تركيز مادة تفاعله.

د- التداخل مع الأجسام المضادة

Interactions with anti-AChR antibodies

يتم تثبيط إستجابة الوصلات الكولينية النيكوتينية عن طريق إرتباط أجسام مضادة مع العديد من الـ antigenic sites الموجودة على المستقبلات النيكوتينية وتسمى هذه الأجسام المضادة anti-AChR وقد تكون هذه العملية ضد مواقع إرتباط الأسيتايل كولين.

تداخل وتأثير المبيدات على مستقبلات الأسيتايل كولين

Pesticides affecting AChR interactions

أوضح مثال لذلك هو مركب الـ d-tubocurarine حيث وجد أنه بالإضافة إلى قدرته على تثبيط المستقبلات النيكوتينية nicotinic receptor فإنه يؤثر أيضا على تحرر الموصل العصبي أسيتايل كولين من حويصلاته، وكذلك يؤثر على سرعة تحلله بواسطة أنزيم AChE.

من المعروف أنه يوجد حواجز ضد نفاذية الجزيئات المحبة للماء hydrophilic وكذلك الجزيئات المشحونة خلال الأغشية الخلوية وعلى ذلك فإن المركبات التى تعتبر quaternarized molecule تكون سميتها ضئيلة على الحشرات لأنها لا يمكنها النفاذ عبر الأغشية الخلوية ولذلك فهي لا تتداخل مع مستقبلات الأسيتايل كولين لأنها لا تصل إليها.

وعموما توجد مجموعتين من المبيدات التي يمكنها أن تتداخل مع مستقبلات الأسيتايل كولين هما:

المجموعة الأولى: وتشمل المبيدات التى تستهدف مستقبلات الأسيتايل كولين مباشرة ومن أمثلة هذه المبيدات النيكوتين والكلوروبنزيلات.

المجموعـــة الــثانية: وتشمل المبيدات التى لها هدف رئيسي آخر بخلاف مســتقبلات الأســيتايل كوليـــن ولكنها تتداخل أيضا مع هذه المستقبلات ومن أمثـــلة ذلك بعض المركبات التى تستهدف أنزيم AChE مثلا ولكنها يمكن تحـــت ظـــروف معينة أن تتداخل مع مستقبلات الأسيتايل كولين مثل بعض المبيدات الفوسفورية العضوية و الكرباماتية.

١ – تأثير وتداخل المبيدات الفوسفورية العضوية والكرباماتية مع AChR:

تعتـــبر هذه المبيدات مثبطات جيدة جدا لأنزيم AChE ولذلك تسمى anticholinesterases، وعـــلى الرغم من ذلك وجد أن التركيزات الضئيلة مـــنها قـــد تســـهل عمـــلية التوصـــيل فـــي الوصـــلات العصبية العضلية neuromuscular transmission بســـبب أن هذه التركيزات الضئيلة تكرر عملية تنشيط مستقبلات الأسيتايل كولين عن طريق إعادة تحرير كمية أخرى مـــن مادة الأسيتايل كولين بدلا من التي حدث لها تحلل بواسطة أنزيم AChE قـــبل تثـــبيطه، بيـــنما تؤدي التركيزات العالية من هذه المبيدات إلى تراكم كميـــات كـــبيرة جـــدا مـــن الأســـيتايل كولين مما يؤدي إلى إزالة حساسية المســـتقبلات desensitization of receptors ولذلـــك فـــإن هذه المبيدات تؤثر على الـــ AchR بطريقة غير مباشرة عن طريق تراكم مادة الأسيتايل كولين عند مستقبلاتها، كذلك وجد أن هذه المبيدات يمكن أن تتداخل مباشرة مـــع AChR / channel complex حيـــث أن بعضـــها يمكـــن أن يعمل كمنشـــطات agonist لهذه المستقبلات بينما يعمل البعض الآخر كمثبطات antagonist وقد وجد أن العديد من المركبات الفوسفورية العضوية وكذلك الكرباماتية يرتبط بقوة مع الـــ nicotinic AChR.

٢- تأثير وتداخل النيكوتين ومشابهاته مع AChR:

يعتبر النيكوتين من أهم المبيدات التي لها تأثير مباشر على مستقبلات الأسـيتايل كولين أي أنه anti-ACh-receptor حيث أنه يتفاعل بطريقة متخصصـة مـع AChR عند nicotinic cholinergic synapses في الجهـاز العصـبي المركـزي والطـرفي حيث يحل محل الـ ACh على المسـتقبل، ومـن المعـروف أن الـنيكوتين يعتبر agonist لمستقبلات الأسيتايل كولين حيث أنه يعمل depolarization للغشاء وذلك بتركيزات منخفضـة ، بينما وجد أنه عند التركيزات العالية يثبط هذه العملية، وأثبتت الدراسـات الكهروفسيولوجية أن الـ nicotinic receptor تعتبر الهدف الرئيسـي primary target للنيكوتين في كل من الفقاريات والحشرات، وفي الحشـرات توجـد الـ nicotinic synapses في الجهاز العصبي المركزي فقط.

٣- تأثير وتداخل مركبات الكلور العضوية مع AChR :

مـن المعـروف أن ميكانيكيـة إحـداث الأثـر السام لمبيد DDT هـو تداخلـه مـع قـنوات الصـوديوم مسـببا تنشـيط لـنقل الصوديوم inactivation mechanism of sodium channel ولكـن بصـفة عامـة مركبات الكلور العضوية ليس لها تأثير على الوصلات الكولينرجية ولا تثبط فعـل أنزيم AChE مع أن مبيد chlorobenzilate وهو أحد مشتقات الـ DDT يثبط إرتباط الـ Quinuclidinyl benzilate (QNB) مع المستقبلات المسـكارينية muscarinic receptors فـي كل من الحشرات والثدييات مشابها بذلك فعل الـ muscarinic agonists أي أنه يتداخل مع الوصلات الكوليـنرجية، حيـث وجـد أن chlorobenzilate مـن أهـم المبيدات الهيدروكـربونية المكـلورة الـتي يمكـنها الإرتباط مع كل من مستقبلات nicotinic & muscarinic receptor، قد وجد أن عدد قليل من المركبات

الهيدروكـــربونية المكلورة يرتبط مع nicotinic AChR، كما أن هناك أيضا عدد قليل منها يرتبط مع الــ mammalian brain muscarinic receptors.

٤- تأثير وتداخل البيرثرويدات مع AChR:

مـــن المعـــروف أن الـــبيرثرويدات تؤثـــر عـــلى قنوات الصوديوم والبوتاســـيوم في الجهاز العصبي في الفقاريات واللافقاريات وقد تم إكتشاف أن الـــبيرثرويدات تتداخل مع المستقبلات النيكوتينية nicotinic receptor حيث وجد أن مبيد allethrin يرتبط على قنوات المستقبلات النيكوتينية.

٥- تأثير وتداخل مركبات الزئبق العضوية مع AChR:

يقع العديد من مبيدات الفطريات تحت هذا القسم من المُركبات ، وقد وجد أن مركبات الزئبق العضوية تتداخل مع مستقبلات الأسيتايل كولين حيث أنهـــا تثـــبط إرتـــباط الأســـيتايل كوليـــن مـــع مســـتقبلاته النيكوتيـــنية nicotinic AChRs وكذلـــك تثـــبط إرتـــباط الــــ QNB مـــع مستقبلاته المســـكارينية muscarinic AChRs، أي أن مركـــبات الزئـــبق العضوية والغيـــر عضـــوية ترتبط مع كل من nicotinic & muscarinic receptor، وقـــد لوحـــظ أن إرتباط هذه المركبات مع المستقبلات النيكوتينية يكون غير عكســـيا ولكـــن يمكـــن حـــل هذا الإرتباط بواسطة مضادات سموم الزئبق المعروفة مثل penicillamine , BAL، وقد وجد أيضا أن مركبات الزئبق العضـــوية تتداخل مع أنزيم Ca^{++}, Mg^{++} - ATPase كما أنها تتداخل أيضا فـــي عمـــلية نقل الكالسيوم calcium transport، كما وجد أن لها تأثير على ميكانيكية تحرير الموصل العصبي أسيتايل كولين.

وبصـــفة عامـــة فإن تداخل المبيدات مع مستقبلات الأسيتايل كولين يؤدى إلى إستجابات خلوية مختلفة تبدأ من التغير في التوصيل مؤدية إلى عمل إزالة لإستقطاب الخلية أو عمل زيادة في سالبية جهد غشاء الخلية.

٤-٦-٢-٢- مستقبلات الأدرينالين Adrinergic Receptors

وهـــنا يكـــون الموصل العصبي هو norepinephrine وتوجد هذه المستقبلات في الوصلات العصبية العضلية في الحشرات، فعلى سبيل المثال وجـــدت هذه المستقبلات في العضو المنتج للضوء light organ في حشرة ذبابـــة الـــنار fire fly والـــتركيب الكيمـــاوي لكل من epinephrine , norepinephrine هو :

Epinephrine :

$$HO-C_6H_3(OH)-CH(OH)-CH_2-NH-CH_3$$

3,4-Dihydroxy -∝-(methyl aminomethyl)benzyl alcohol

Norepinephrine :

$$C_6H_5-CH(OH)-CH(CH_3)-NH_2$$

ويتم تحضيره كالآتي:

Tyrosine → DOPA → Dopamine → Norepinephrine

ويوجد نوعان من مستقبلات الأدرينالين وهما:

α – adrinergic receptor (excitatory synapse):-

وتوجد هذه المستقبلات موزعة خلال الجسم.

β – adrinergic receptor (inhibitory synapse):-

وينقسم الـــ β – adrinergic receptor إلى نوعان هما:

β_1– adrinergic receptor ويوجد في القلب.

β_2– adrinergic receptor ويوجد في عضلات الجلد وحويصلات الدم والشعب الهوائية والرحم.

ويعتـــبر الموصـــل العصـــبى epinephrine بمـــثابة agonist لكل من α and β – adrinergic receptors لأنـــه يسبب لهما تنبيه أو حث

stimulation، بينما يعتبر الـ norepinephrine بمثابة agonist لـ α– adrinergic receptors فقط لأنه يسبب له وحده تنبيه أو حث stimulation

ويمكن عزل كل من α and β_1– adrinergic receptor من أمعاء الأرنب أما β_2– adrinergic receptor فإنه يمكن عزله من رحم الفأر. وقد وجد أن الأسيتايل كولين يعمل إنقباض contraction لعضلات الرحم في الفئران بينما يقوم الـ epinephrine بتقليل هذا الإنقباض الحادث بواسطة الأسيتايل كولين. وبذلك يتضح أن مستقبلات الموصلات العصبية تعتبر هدفا حيويا للمبيدات.

٤-٦-٢-٣- مستقبلات دوبامين Dopamine receptors

وهنا يكون الموصل العصبي هو dopamine وتوجد هذه المستقبلات في خلايا الغدد اللعابية salivary gland cells كما هو الحال في الصرصور الأمريكي.

٤-٦-٢-٤- مستقبلات سيروتونين Serotonin receptors

وهنا يكون الموصل العصبي هو serotonin وتوجد هذه المستقبلات في أنابيب ملبيجى malpighian tubule muscle في الحشرات.

٤-٦-٢-٥- مستقبلات جلوتامات Glutamate receptors

وهنا يكون الموصل العصبي هو حمض الجلوتاميك glutamic acid

٤-٦-٢-٦- مستقبلات GABA receptors

وهنا يكون الموصل العصبي هو الـ GABA وهو الحروف الأولى من الحمض Gamma-amino butyric acid وتركيبة الكيماوى هو

$$\begin{array}{c} NH_2 \\ | \\ COOH\text{-}CH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}COOH \end{array}$$

وتوجد هذه المستقبلات في الـ cry fish حيث وجد أن هذا الموصل يـتحرر مـن الــ inhibitory fibers ويذهب إلى العضلات ، ويوجد الـ GABA فـي مـخ الثدييات والحبل الشوكي فقط ولكنه لا يوجد في الجهاز العصبي الطرفي.

٤-٦-٣- أنزيم أدينوسين ثلاثي الفوسفات
Adenosine Triphosphatase (ATPase)

تخـتزن الطاقة في الجسم على صورة روابط فوسفاتية في جزيئات ATP adenosine triphosphate ويـتكون الجـزيء الواحد من قاعدة أديـنين + سـكر ريبوز + ثلاثة مجاميع فوسفاتية مرتبطة مع بعضها بـروابط غنية في الطاقة وعند كسر رابطة واحدة من هذه الروابط تخرج مجموعـة فوسـفات واحدة مصحوبة بطاقة قدرها ١٢ كيلو سعر حراري وذلك طبقا للمعادلات التالية:

ATP + ATPase → ADP + Pi + Energy (12 K Cal)
ADP + ATPase → AMP + Pi + Energy (12 K Cal)

وهذا يوضح أهمية دور أنزيم ATPase في تحرير الطاقة المخزنة في جزيئات ATP ولذلك يعتبر هذا الأنزيم هدف حيوي للمبيدات لأن وجوده مهـم جـدا لكي يستطيع الجسم القيام بجميع العمليات الحيوية ومنها عملية التـنفس والميتابوليزم وغيرها مثل تخليق الموصل العصبي أسيتايل كولين فهـو يحـتاج إلى الطاقـة المخزنة في جزيئات الـ ATP لربط الخلات مع معاون الأنزيم وتكون Acetyl Co-enzyme-A.

وتوجد عدة أنواع لأنزيم ATPase هي:

Na^+,K^+- ATPase وهذا الأنزيم يمكن عزله من الخلايا والأنسجة العصبية

Mg^{++} - ATPase وهذا الأنزيم يمكن عزله من العضلات

Ca^{++} - ATPase وهذا الأنزيم يمكن عزله من النبات

ويوجد مثبطات متخصصة لأنزيم ATPase وهي:

oligomycine , ouabain

ويمكن تقسيم الـــ ATPase على أساس مصدره إلى نوعين هما:

أ- الأنزيم المستخرج من الميتوكوندريا Mitochondrial ATPase

وهذا النوع يتم عزله من الميتوكوندريا من صدر الصرُصور أو النحل أو قلب البقر

ب- الأنزيم المستخرج من الميكروسومات Microsomal ATPase

وهـــذا الـــنوع يتم عزله من ميكروسومات الخلية. والمستخلص الذي نحصـــل عـــليه سواء من الميتوكوندريا أو من الميكروسومات يحتوى على الـــنظامين الأنـــزيميين الموجودين في الأنسجة العصبية والعضلات وهما Na^+,K^+ - ATPase and Mg^{++}- ATPase ولكـــي نحصـــل على نظام أنـــزيمي واحـــد فقـــط لابـــد أن نثـــبط الآخـــر وذلك بإستخدام المثبطات المتخصصـــة، حيـــث يـــتم تثـــبيط Na^+,K^+ - ATPase بإســـتخدام ouabain ويتبقى الـــ Mg^{++}- ATPase بحالة نشطة، ولكي نحصل على نظام أنزيم Na^+,K^+-ATPase بحالة نشطة يتم إستخدام oligomycine لتثبيط الـــ Mg^{++}- ATPase.

٤-٦-٤- الأنزيم الناقل للكولين أسيتايل

Choline Acetyl Transferase (ChAT)

مـن المعـروف أن الموصل العصبي أسيتايل كولين يتحلل بواسطة أنـزيم AChE إلى قاعدة الكولين وحمض الخليك وبعد ذلك يبدأ دور أنزيم choline acetyl transferase ChAT في تجميع قاعدة الكولين مع حمض الخـليك مـرة ثانية لإعادة تخليق الموصل العصبي أسيتايل كولين وذلك لإعـادة دورة الـــ cholinergic synaptic cycle وذلك طبقا للمعادلات التالية:-

Acetate + Co-A + ATP (source of energy) → acetyl Co-A + ADP

Acetyl Co-A + choline base + ChAT → ACh + Co-A

ولذلك يعتبر أنزيم ChAT هدف حيوي لأنه مسئول عن إعادة تخليق الموصـل العصـبي ACh ويمكن إستهدافه بواسطة المبيدات للقضاء على الآفـة. وهـذا الأنزيم يمكن تثبيطه بواسطة تركيزات ضئيلة من مشتقات الـ vinyl pyridine مثل مركب NVP [4-(1-naphthyl vinyl) pyridine]

٤-٦-٥- الأنزيم المحلل للسموم العصبية

eurotoxic Esterase NTE

تسبب بعض المبيدات الفوسفورية مثل profenofos, leptophos, mipafox, DFP, EPN, trichlorfon, dichlorvos مـا يعـرف بالسـمية العصـبية المـتأخرة وخاصـة فـي الإنسـان والدجاج، وقد وجد أن أنزيم neurotoxic esterase NTE وهو مسئول عن تحليل المواد التى لها سمية عصـبية يـتأثر بهذه المبيدات مما يعتقد أن التأثير على هذا الأنزيم له علاقة بالسـمية العصبية المتأخرة delayed neuro toxicity، ولذلك يقدر نشاط هـذا الأنـزيم لمعرفة مدى تأثير المبيد موضع الإختبار أي أنه بمثابة كشاف

جيــد للتنبؤ بحدوث سمية عصبية متأخرة، ولذلك يمكن أن يعتبر هذا الأنزيم هدف حيوي لمثل هذه المبيدات.

٤-٦-٦- أنزيمات أخرى:

توجــد مجموعة أخرى من الأنزيمات الهامة جدا داخل جسم الكائن الحي والتي تتداخل مع المبيدات بهدف ازالة سميتها ومنها:

٤-٦-٦-١- أنزيم الجلوتاثيون Glutathione -S- transferase GST

هــذه المجموعــة من الأنزيمات لها دور هام جدا في التخلص من المواد السامة في الجسم عن طريق الإقتران معها والخروج بها من الجسم عــن طــريق ما يسمى بـــ mercapturic acid formation ، وقد وجد أن مســتوى هذه الأنزيمات يتغير بتأثير المبيدات المختلفة، وتنقسم أنزيمات الـــ Glutathione-s-transferase على حسب نوع مادة التفاعل إلى:

1. Glutathione-s-alkyl transferase
2. Glutathione-s-aryl transferase
3. Glutathione-s-aralkyl transferase
4. Glutathione-s-alkene transferase
5. Glutathione-s-epoxide transferase

وقــد وجد أن نشاط أنزيم Glutathione-s-aryl transferase المعزول من بعض ديدان الأعشاب grass grubs يثبط بواسطة المركبات التالية:
phthaleins , sulphone phthaleins , some of dicarboxylic acids
بينما وجد أن هذه المركبات ليس لها أي تأثير على هذا الأنزيم عند عزله من كــبد الأغنام وذلك يوضح إختلاف الـــ Glutathione-binding sites في أنــزيم الـــ Glutathione-s-aryl transferase في كل من الأغنام وديدان الأعشاب.

٤-٦-٦-٢- الأنزيم المحلل للرابطة الكربوكسيلية
Carboxylesterase CE

هـــذا الأنـــزيم هـــام جـــدا ويلعب دورا في السمية الإختيارية بين الحشـــرات والـــثدييات لبعض المبيدات حيث أنه مسئول عن إزالة السمية detoxication للمبيدات المحتوية على رابطة carboxyl ester كما هو الحـــال مـــع مـــبيد الملاثيـــون حيث يكون تركيز هذا الأنزيم عالي جدا في الـــثدييات ممـــا يقلل من سمية هذا المبيد عليها حيث يقوم أنزيم CE بعمل تحـــلل مـــائي لمبيد الملاثيون عن طريق كسر رابطة الـــ carboxyl ester بيـــنما يكون مستوى هذا الأنزيم في الحشرات منخفض جدا فيظل هذا المبيد عـــالي السمية بالنسبة للحشرات، ولذلك فإن التأثير على نشاط هذا الأنزيم قد يعتبر هدف حيوي للمبيدات.

٤-٦-٦-٣- أنزيمات الكبد الذائبة Hepatic soluble enzymes

يوجـــد العديـــد مـــن أنـــزيمات الكبد الهامة جدا والتى لها دور في ميـــتابوليزم البروتين والكربوهيدرات وعندما يتعرض الجسم لبعض المواد السامة مثل المبيدات الهيدروكربونية المكلورة فإنه يحدث تغيرات في مستوى أنزيمات الكبد وتنشط عملية الميتابوليزم بتحفيز أنزيمات الـــ MFOs ولذلك نجد أن وزن الكبد يزداد بالنسبة لوزن الجسم وبالتالي يزداد مستوى أنزيمات الكبد عن معدلها الطبيعي، ومن أهم هذه الأنزيمات ما يلى:

Glutamate-Oxaloacetic Transaminase (GOT)
Glutamate-Pyruvat Transaminase (GPT)
Alkaline Phosphatase (AlP), Lactic dehydrogenase (LD)
Creatine kinase

٤-٦-٦-٤- أنزيمات الأكسدة The monooxygenase system

وهـــي مـــا يعـــرف بمجموعة أنزيمات الأكسدة mixed function oxidases (MFOs) وهذه الأنزيمات تحفز التحولات الميتابوليزمية للمبيدات

فـــي الثدييات عن طريق عملية الأكسدة وتحول بذلك المبيدات إلى مركبات عالية الذوبان في الماء بالمقارنة بالمركبات الأصلية وبذلك فهي لها دور هام جـــدا فـــي ميتابوليزم المبيدات. ويتكون الـــ monooxygenase system من:

Flavoprotein
NADPH-cytochrome p-450 reductase
Cytochrome p-450

ودور هـــذه الأنزيمات في إحداث عملية الأكسدة أثناء الميتابوليزم أن المـــادة الســـامة تعمـــل كمـــادة تفـــاعل حيث ترتبط مع الصورة المؤكسدة cytochrome p-450 ويـــتكون معقـــد يحـــدث له بعد ذلك إختزال بواسطة إليكـــترون مصـــدره هـــو الـــ NADPH من خلال الـــ flavoprotein ثم يـــتفاعل المعقد المختزل reduced complex مع الأكسيجين وبذلك يتأكسد المبيد خلال هذه السلسلة، ويمكن توضيح ذلك بالمعادلة التالية:

$$RH + O_2 + NADPH + H^+ \rightarrow ROH + NADP^+ H_2O$$

وقد يحدث تثبيط لنظام monooxygenase عن طريق التأثير على إليكـــترونات الـــ NADPH وهذا التأثير يحدث بواسطة مركبات لها القدرة عـــلى إستقبال الإليكترونات من الـــ flavoprotein ومن أمثلة هذه المركبات bipyridilium herbicides ومـــنها مـــبيدى diquat , paraquat والتى تخـــتزل بسرعة إلى أصول حرة ذائبة في الماء وثابتة وذلك بأخذ إليكترون واحـــد فقط من الـــ flavoprotein ثم تتحول إلى أيوناتها الأصلية في وجود الأكســـيجين، كما يمكن أن تتداخل بعض المثبطات مثل الـــ methylene dioxyphenyl derivatives مـــع الســـيتوكروم cytochrome-p-450 مباشـــرة، كمـــا وجد أن بعض المركبات التى تحتوى على thiono group تتأكســـد بواســـطة الـــ MFOs مكونـــة نواتـــج مثـــبطة للســـيتوكروم cytochrome-p-450 ومن أمثلة هذه المركبات:

Dialkyl dithiocarbamate fungicides, thiourea, phosphoro thionate insecticides

فمثلا الباراثيون parathion وهو من الـ phosphorothionate يتأكسد بواسطة الـ MFOs إلى الباراكسون paraoxon ويخرج كبريت نشط أثناء عملية الأكسدة يرتبط بسرعة مع الحمض الأميني cysteine وربما يرتبط أيضا مع أحماض أمينية أخرى في البروتين المرافق للسيتوكروم.

ويمكن توضيح ذلك من خلال المعادلات التالية:

$$(C_2H_5O)_2P(=S)\text{-}O\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 \xrightarrow{MFO} (C_2H_5O)_2P(=O)\text{-}O\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 + :\ddot{S}:$$

parathion → paraoxon + active sulfer

$$\text{Active sulfur} + \text{--}N(H)\text{—}CH(CH_2\text{-}SH)\text{-}C{=}O \longrightarrow \text{--}N(H)\text{—}CH(CH_2\text{-}S\text{-}SH)\text{-}C{=}O$$

cysteine side chain → hydrodisulfide

٤-٧- التفاعلات الأنزيمية:

عند دراسة تأثير المبيدات على نشاط بعض الأنزيمات فإنه يجب أن نقيس سرعة التفاعل الإبتدائية للأنزيم initial velocity أي قبل إضافة المبيد وذلك لأن النشاط الأنزيمي قد ينخفض لأسباب أخرى لا ترجع إلى المبيد كما في الحالات التالية:

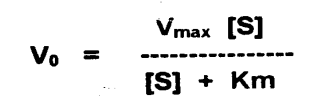
أ- قد تثبط نواتج التفاعل الأنزيمي هي نفسها نشاط الأنزيم.

ب- قد يتحول الأنزيم إلى صورة غير فعالة وبالتالي ينخفض نشاطه بسرعة مع الوقت تحت ظروف التفاعل.

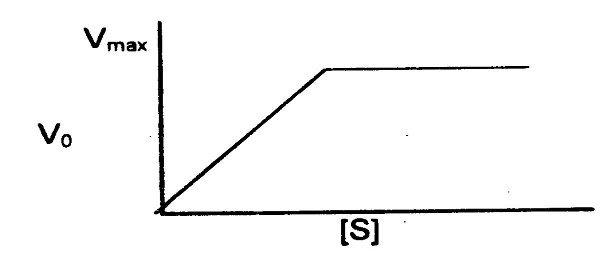
جـ- قد تكون كمية مادة التفاعل غير كافية مما يؤدي إلى خفض نشاط الأنزيم.

وتقاس السرعة القصوى لنشاط الأنزيم وكذلك السرعة الإبتدائية عن طريق إيجاد العلاقة بين تركيز مادة التفاعل ونشاط الأنزيم أو سرعة التفاعل الأنزيمي، وهذه العلاقة تكون طردية أي تزداد سرعة التفاعل بزيادة تركيز مادة التفاعل حتى الوصول إلى مرحلة يكون فيها سرعة التفاعل الأنزيمي أقصى ما يمكن ولذلك تسمى السرعة القصوى (V_{max}) maximum velocity وبعد هذه المرحلة تظل السرعة ثابتة حتى مع زيادة تركيز مادة التفاعل substrate ويعرف تركيز مادة التفاعل [S] concentration of substrate الذي يكون عنده السرعة الإبتدائية (V_0) initial velocity تساوي نصف السرعة القصوى (V_{max}) بقيمة ثابت ميكاليس (Km) Michalis constant ويمكن أن يطلق عليه أيضا affinity constant لأنه يعبر عن الميل لإرتباط الأنزيم مع مادة التفاعل، وكلما كانت قيمة ثابت ميكاليس (Km) صغيرة تكون الـ affinity بين الأنزيم ومادة التفاعل عالية أي أنها علاقة عكسية. وقد تمكن العالمان Michalis & Menten من وضع علاقة حسابية يمكن بها حساب حركية الأنزيمات وهذه العلاقة تربط بين

الســـرعة الإبـــتدائية للأنزيم وكل من السرعة القصوى وتركيز مادة التفاعل وثابت ميكاليس:

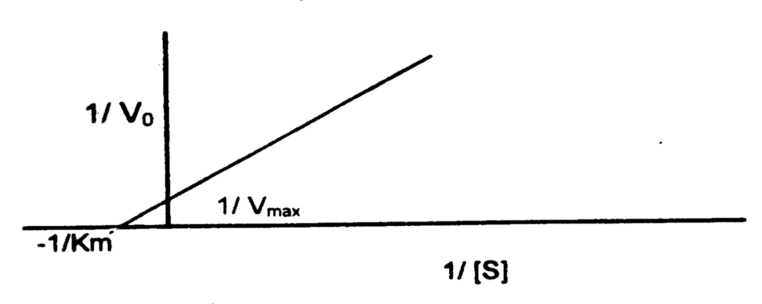


$$V_0 = \frac{V_{max}\ [S]}{[S] + Km}$$



ويمكـــن حساب قيمة ثابت km بتحويل المعادلة السابقة إلى معادلة خط مستقيم وتسمى هذه المعادلة الأخيرة Line Weaver - Burk equation

$$\frac{1}{V_0} = \frac{1}{V_{max}} + \frac{Km}{V_{max}} \cdot \frac{1}{[S]}$$



Intercept = $1/ V_{max}$
Slope = $Km / 1/ V_{max}$

٤-٧-١- تثبيط التفاعلات الأنزيمية:

يوجـد نوعيـن لمثبطات التفاعلات الإنزيمية هما المثبطات العكسية والمثبطات الطردية.

٤-٧-١-١- المثبطات العكسية Non-progressive inhibitors

وفيها يزداد التثبيط بزيادة تركيز المثبط inhibitor ولكن في النهاية يتحلل المعقد المتكون بين الأنزيم والمثبط E I مرة أخرى.

$$\underset{\text{enzyme}}{E} + \underset{\text{inhibitor}}{I} \underset{K_{-1}}{\overset{K_1}{\rightleftharpoons}} EI$$

٤-٧-١-٢- المثبطات الطردية Progressive inhibitors

وهـنا كـلما زاد تركيز المثبط inhibitor (I) يزداد التثبيط حتى يتم تثبيط الأنزيم تماما ولا يتحلل المعقد المتكون بين الأنزيم والمثبط E I

$$E + I \rightarrow EI$$

وتنقسم المثبطات الطردية إلى عدة أنواع هما:

أولاً: مثبطات تنافسية Competitve inhibitors

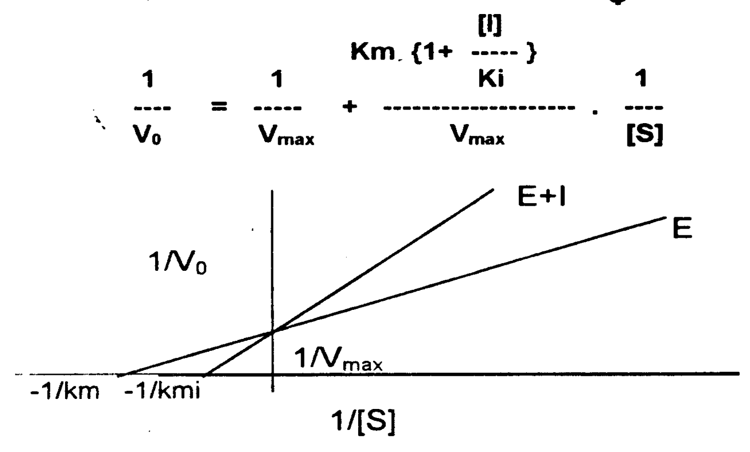
وهنا يحدث تنافس بين مادة التفاعل والمثبط للإ
عـلى سـطح الأنـزيم، وتعتمد درجة التثبيط على النسبة بين المثبط ومادة الـتفاعل حيـث يـزداد التثبيط بزيادة تركيز المثبط ولكن يمكن إلغاء التثبيط بـزيادة تركيز مادة التفاعل بدرجة كبيرة، وبإضافة المثبط التنافس إلى معادلة Michalis - Menten equation تصبح كما يلي:

$$V_0 = \frac{{}_{max}\ [S]}{[S] + Km\ \{1 + \frac{[I]}{Ki}\}}$$

حيث Ki ثابت تفاعل الأنزيم مع المثبط

وبتحويـــلها إلى معادلة خط مستقيم تصبح معادلة - Line Weaver Burk equation كالاتي:

$$\frac{1}{V_0} = \frac{1}{V_{max}} + \frac{Km.\ \{1 + \frac{[I]}{Ki}\}}{V_{max}} \cdot \frac{1}{[S]}$$



وهذا النوع من المثبطات التنافسية يتغير فيها الميل slope ويصبح:

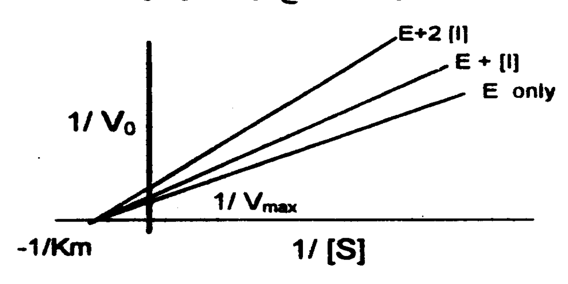
$$Slope = \frac{Km}{V_{max}}\ \{1 + \frac{[I]}{Ki}\}$$

ولكن لا يتغير الجزء المقطوع من محور الصادات intercept

$$Intercept. = 1/\ V_{max}$$

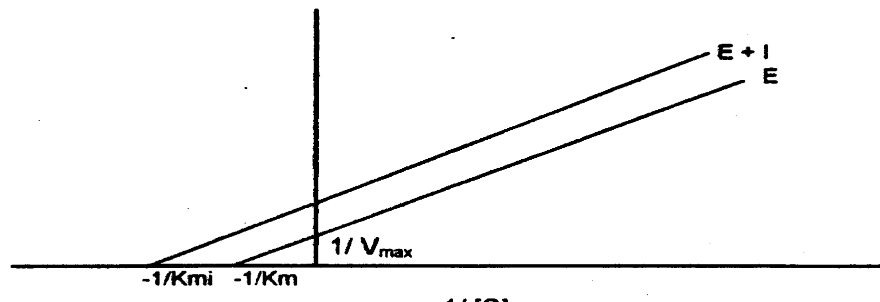
ثانياً: مثبطات غير تنافسية Non-competitve inhibitors

وهـنا يرتـبط المثـبط مع الأنزيم وكذلك مع مشابهاته isozymes المختـلفة في مراكز بعيدة عن المركز النشط. وهذا النوع من المثبطات غير التنافسـية يـتغير فيهـا كل من الميل slope والجزء المقطوع من محور الصادات intercept حيث يزداد الميل والجزء المقطوع بزيادة تركيز المثبط.



ثالثاً: مثبطات لا تنافسية Uncompetitve inhibitors

وهـنا يرتـبط المثبط مع الأشكال المختلفة من الأنزيم التي لا ترتبط نفسـها مـع مـادة التفاعل، كما أن زيادة تركيز مادة التفاعل لا يمنع ارتباط الأنـزيم مـع مـادة التفاعل ولا يسبب تحرر للأنزيم المثبط. وهذا النوع من المثـبطات اللاتنافسـية نجد أن المثبط لا يغير الميل slope ولكن يزيد من الجزء المقطوع من محور الصادات intercept



الباب الخامس

الفعل السام للمبيدات

Toxic action of pesticides

الباب الخامس

الفعل السام للمبيدات

Toxic action of pesticides

٥-١- عقدمة

قد تسبب بعض المركبات تغيرات عديدة داخل جسم الكائن الحي ممُا يجعــل مــن الصعوبة بمكان معرفة كيفية فعل متخصصة تكون مسئولة عن السمية وفى هذه الحالة فإن كيفية الفعل السام توصف في صورة عامة، ولكن هــناك العديــد مـــن المــبيدات المعــروفة بأنها تحدث التأثير السام بطريقة متخصصة ومحددة مثل تثبيط أنزيم معين أو إحداث تغيرات بيوكيماوية على المســتوى الجــزئي Biochemical lesions حيــث يتداخل المبيد مع بعض العمــليات الحيويـــة الــتى يقوم بها الكائن الحي مما يؤدى إلى تعطيل عملية حيويـــة معيـــنة أو الـــتأثير عــليها، ويوجــد فــرق بيــن طــريقة التأثير mode of action وبيــن ميكانيكيـــة التأثير السام mechanism of toxic action حيــث نقصـــد بطريقة التأثير جميع العمليات إبتداء من دخول المبيد إلى جســم الكائن الحي وإنتهاءا بموت الكائن الحي والتى تتضمن إمتصاص المــبيد ونفاذه وعملية الميتابوليزم التى تحدث داخل الجسم وأعراض التسمم وغيــرها، أمـــا ميكانيكيـــة الـــتأثير الســـام يقصد بها التلف البيوكيماوي أو البيوفيزيائي الذي يحدثه المبيد والذي يسبب قتل الكائن الحي.

٥-٢- أنواع الفعل السام Types of toxic action

أولا: الفعل الغير متخصص Non-specific toxic action

قــد تؤثـــر بعض المركبات على النظم البروتينية داخل جسم الكائن الحي فقد تحدث دنترة للبروتين مثلا وذلك عند تركيزات معينة، أو قد تحدث

ضـــرر غيـــر عكســـي لأي خلية قد تلامسها، ويعتبر هذا التأثير فعل تآكلي Corrosive action (corrosion)، ومن أمثلة هذه المركبات والتى ليس لها تأثيـــر ســـام غيـــر متخصـــص الأحمـــاض والقواعـــد القوية والفينولات والهالوجينات وأيونات المعـــــادن الثقيلة، وتسمى الأضرار التى تسببها تلك المركبات بصفة عامة بالحروق الكيميائية.

ثانيا: الفعل المتخصص Specific toxic action

وهنا نجد أن هذه المركبات لها طريقة متخصصة ومحددة في إحداث تأثيرها السام على الكائن الحي فهي إما تؤثر على عملية حيوية معينة أو أنها تـــتفاعل كيماويـــا مـــع أنزيمات معينة موجودة داخل جسم الكائن الحي مثل أنزيمات الأسيتايل كولين إستيريز والكولين أسيتايل ترانسفيريز والأدينوسين ترايفوسفاتيز وغيرها من الأنزيمات الأخرى، وهذه المركبات تحدث تأثيرها عـــند تركيـــزات منخفضة للغاية وهذا يميزها عن المركبات ذات الفعل الغير متخصص والتى تحدث تأثيرها عند تركيزات عالية جدا قد تصل إلى درجات التشبع، كما توجد أيضا مركبات لها أهداف حيوية محددة داخل جسم الكائن مثل مستقبلات الموصلات العصبية.

٥-٣- ميكانيكية إحداث الفعل السام للمبيدات

Mechanism of toxic action of pesticides

يوجـــد العديـــد مـــن الخطـــوات التى يمكن إتباعها لمعرفة ودراسة ميكانيكية التأثير السام للمبيدات ويمكن حصر هذه الخطوات فيما يلى:

أولا: دراسة أعراض التسمم التى تظهر على الكائن الحي:

من شكل هذه الأعراض يمكن أن نستدل على الأجهزة المتأثرة بفعل المـــبيد، فمثلا إذا كانت الأعراض عبارة عن إرتجافات أو رعشة ثم شلل فإن ذلك يدل على تأثر الجهاز العصبي.

ثانيا: تحديد المكان الذي تتجمع فيه المادة السامة في أنسجة الكائن الحي:

ويـتم ذلـك بإسـتخدام طرق تحليل دقيقة أو إستخدام مبيدات معلمة بـذرات مشعة، فقد وجد أن هناك علاقة وثيقة بين تركيز المادة السامة في الأنسجة العصبية مثلا وظهور أعراض التسمم، ولكن هذه العملية غير دقيقة لأن المـبيدات قـد تـتخزن فـي أماكن عديدة في الجسم دون أن تكون هذه الأمـاكن مراكز لفعلها السام حيث نجد أن المبيدات الهيدروكربونية المكلورة تتخزن في النسيج الدهني مع أنها تعتبر سموم عصبية.

ثالثا: دراسة العلاقة بين تركيز المادة السامة والوقت اللازم لظهور أعراض التسمم:

أي تحديـد الجـرعة الـتى تظهـر أعـراض التسمم وتحديد دور الميتابوليزم في التخلص من المادة السامة عند تركيزات معينة.

رابعـا: عـزل الأنـزيمات من الأنسجة المتأثرة ودراسة تأثير المبيد عليها خارجيا:

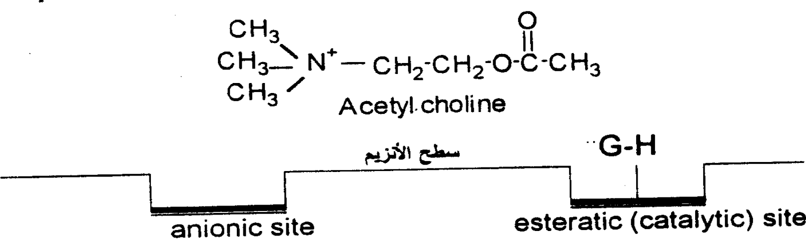
إذا كـان الجهـاز العصـبي هو المتأثر بالمبيد والمطلوب أن نعرف بالضبط أي الأنزيمات الموجودة في الجهاز العصبي أشد تأثرا بهذا المبيد فإن أمامـنا طـريقان، الطـريق الأول هـو عمل دراسة *in vivo* وتتم بمعاملة الحيوان بالمبيد ثم نقوم بعزل أنزيمات الجهاز العصبي ونقدر نشاط كل أنزيم على حدة مقارنة بحيوان غير معامل بالمبيد أي كونترول وبذلك يمكننا تحديد أشـد الأنزيمات تأثرا بالمبيد، والطريق الثانى هو عمل دراسة *in vitro* وتتم بعـزل أنـزيمات الجهاز العصبي من حيوان لم يعامل بالمبيد ثم نعمل تنقية purification لكـل أنـزيم، ثـم نحضر سلسلة من تركيزات مختلفة للمبيد المختـبر ونعامل بها الأنزيم النقى أي بعيدا عن الجسم للتأكد من تأثر الأنزيم بفعل المبيد وأن أي إنخفاض في نشاط هذا الأنزيم يرجع فقط إلى تأثير المبيد المختبر.

٥-٣-١ - ميكانيكية تأثير المبيدات العضوية الفوسفورية والكرباماتية:

تقــوم هــذه المركبات بتثبيط أنزيم AChE الذي يقوم بتحليل مادة الأسيتايل كولين حتى لا يحدث لها تراكم ونتيجة هذا التثبيط نجد أن الأسيتايل كوليــن يــتراكم عند مستقبلاته AChR مما يؤدى إلى إستمرار التغير في نفاذية الأيونات نتيجة إستمرار إرتباط الموصل العصبي ACh مع المستقبل الخــاص بــه AChR مما يسبب إستمرار عملية إثارة غشاء الخلية عند الــ post synaptic membrane وبالتالي يؤدى إلى إجهاد العضلات ثم الشلل والموت.

٥-٣-١-١ - ميكانيكية تثبيط أنزيم AChE في كل من الحشرات والثدييات:

تــتفاعل المواد الكيماوية مثل المبيدات الفوسفورية أو الكرباماتية مع الأنــزيم تماما كما يتفاعل الأنزيم مع الأسيتايل كولين، ويمكن توضيح كيفية الإرتباط بين أنزيم AChE مع مادة الأسيتايل كولين ACh بالشكل التالي:



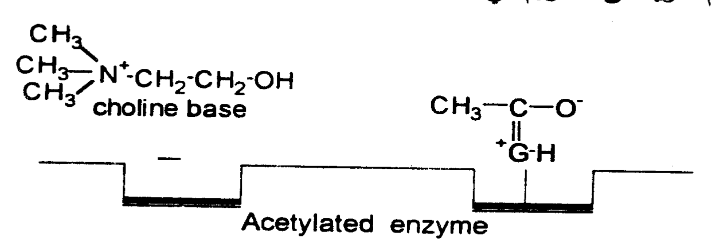
ويحــدث الإرتباط بين الأسيتايل كولين وسطح أنزيم الأسيتايل كولين إســتيريز كمــا هو موضح بالرسم التالي حيث يحدث تجاذب أليكتروستاتيكى بين ذرة النتروجين الموجبة في مجموعة الكولين وبين الجانب الأنيونى على ســطح الأنــزيم، كما يحدث تجاذب أليكتروستاتيكى أيضا بين ذرة الكربون الموجودة في مجموعة الكربوكسيل وبين الجانب الإستراتى.

$(CH_3)_3N^+-CH_2-CH_2-O-C(CH_3)(-O^-)$ ··· ^+G-H

Enzyme -substrate complex

The complex formed by electrostatic attraction between N^+ atom of choline moiety and the anionic site of the enzyme, and the electrophilic carbon atom of the carboxyl group and a protonated acidic group ($^{..}G-H$) of the esteratic site.

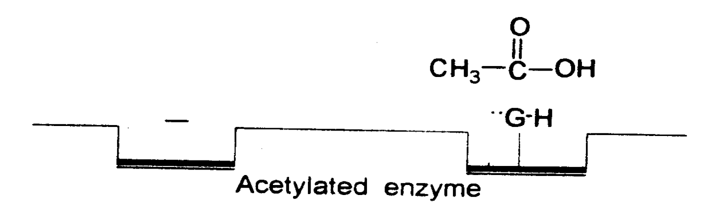
بعـــد ذلك تتحرر قاعدة الكولين تاركة مجموعة الأسيتايل مرتبطة مع الأنزيم ، ويسمى الأنزيم في هذه الحالة acetylated enzyme



Acetylated enzyme

Choline base is split off leaving the acetylated enzyme which reacts rapidly with water to produce acetic acid and the regenerated active enzyme.

بعـــد ذلـــك يـــتفاعل الـــ acetylated enzyme مع الماء بسرعة ويتحرر الأنزيم وينطلق حمض الخليك



Acetylated enzyme

ويمكن شرح معدل الإرتباط والتفكك بين الأنزيم ومادة تفاعله بإستخدام المعادلات التالية:

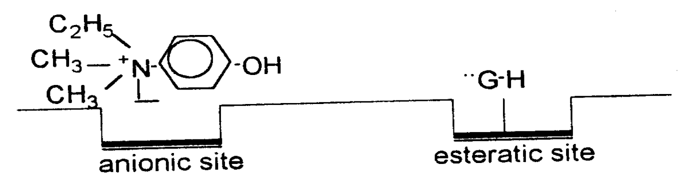
$$E + Ax \underset{K_{-1}}{\overset{K_{+1}}{\rightleftharpoons}} EAx \xrightarrow{K_2} EA \xrightarrow{K_3} E + A$$

u sec.

حيث أن:

E	عبارة عن الأنزيم
Ax	عبارة عن مادة التفاعل (الأسيتايل كولين)
EAx	المعقد بين الأنزيم ومادة التفاعل
x	المجموعة التاركة أو المهاجرة
EA	الأنزيم بعد حدوث عملية إضافة ألكيل له

وهذه الطريقة في الإرتباط ليست نموذج لجميع مثبطات الأسيتايل كولين إستيريز، حيث أنه ليس من الضروري أن ترتبط جميع مثبطات الأسيتايل كولين إستيريز على كل من anionic site and esteratic site فيمكن أن يحدث الإرتباط على جانب واحد فقط ، مثل إرتباط المركب مع الجانب الأنيونى للأنزيم فقط كما هو موضح في حالة مركب Edrophonium



كما قد يحدث إرتباط بين المركب والجانب الإستراتى فقط في الأنزيم كما هو موضح في حالة DFP, paraoxon, carbaryl

أولا: في حالة مبيد DFP

$(C_3H_7O)_2P(F)(O^-)$ — ^+G-H

anionic site — esteratic site

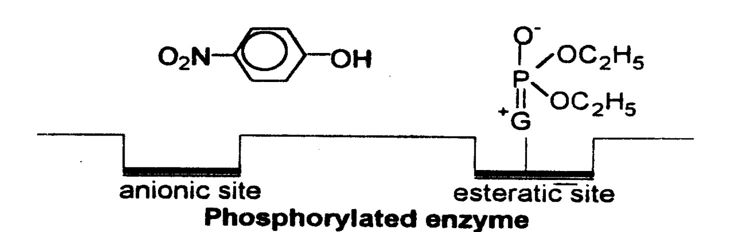
$(C_3H_7O)_2P(F)(O^-)$ = ^+G

anionic site — esteratic site

ثانيا: في حالة مبيد paraoxon

O_2N-C_6H_4-O-P(O^-)(OC_2H_5)(OC_2H_5) — ^+GH

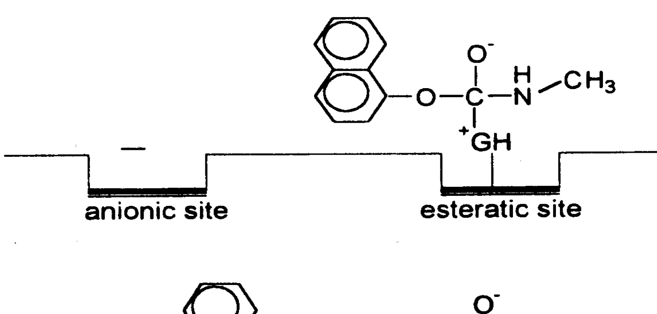
anionic site — esteratic site



Phosphorylated enzyme

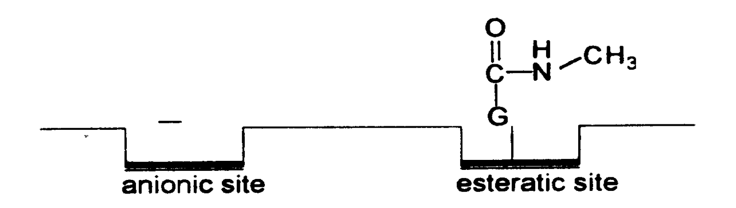
O
P
OC_2H_5
OC_2H_5
G
anionic site
esteratic site

ثالثا: في حالة مبيد carbaryl



OH
O⁻
H
N
CH_3
C
⁺G
anionic site
esteratic site

Carbamylated enzyme



وتوجـد حـالات أخرى تشبه الإرتباط بين الأسيتايل كولين وأنزيم الأسـيتايل كوليـن إسـتيريز حيـث يحدث فيها الإرتباط على كلا الجانبين الأنيونى والتفاعلي كما في حالة المركب الكرباماتى neostigmine

anionic site esteratic site

anionic site esteratic site

وكمـا نـرى هـنا أن هذا المركب يتفاعل مع الأنزيم كما يتفاعل الأسـيتايل كوليـن حيـث يرتـبط عـلى كلا جانبي التفاعل وعند حدوث إسترجاع لنشاط الأنزيم فإنه يحدث تحلل مائي كما يلي:

$$HO-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-N\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$$

··G-H

anionic site — esteratic site

ويمكن شرح معدل الإرتباط والتفكك بين الأنزيم والمبيدات الكرباماتية أو المبيدات الفوسفورية العضوية بإستخدام المعادلات التالية:

$$E + Cx \underset{k_{-1}}{\overset{k_{+1}}{\rightleftarrows}} ECx \xrightarrow{k_2} EC \xrightarrow[\text{min : hrs}]{k_3} E + C$$

$$E + Px \underset{k_{-1}}{\overset{k_{+1}}{\rightleftarrows}} EPx \xrightarrow{k_2} EP \xrightarrow[\text{hrs : days}]{k_3} E + P$$

حيث أن:

E عبارة عن الأنزيم Cx عبارة عن المبيد الكرباماتى

Px عبارة عن المبيد الفوسفورى العضوي

ECx المعقد بين الأنزيم والمبيد الكرباماتى

PCx المعقد بين الأنزيم والمبيد الفوسفورى العضوي

x المجموعة التاركة أو المهاجرة في المبيد الكرباماتى أو الفوسفورى

EC الأنزيم بعد إرتباط المجوعة الكرباماتية معه EP الأنزيم المفسفر

ولحساب ثابت التحلل أو التفكك Dissociation constant (k_d) تستخم المعادلة التالية:

$$k_d = k_{-1} / k_{+1}$$

أمـــا لحســـــاب ثـــابت التثـــــبيط Inhibition constant (k_i) تستخدم المعادلة:

$$k_i = k_2 / k_d$$

ملاحظات على المعادلة العامة بين الأنزيم ومادة التفاعل:

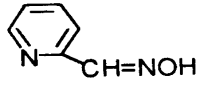
١- إذا كـــانت قيمـــة ثـــابت التثبيط K_d صغيرة يكون هناك ميل affinity للتفاعل بين الأنزيم ومادة التفاعل والعكس بالعكس.

٢- يـــتوقف تكـــون المعقد بين الأنزيم ومادة التفاعل على قيمة معدل خروج المجموعـــة المهاجـــرة K_2 فكـــلما كانت عالية يكون خروج المجموعة التاركة أو المهاجرة leaving group سريع والعكس صحيح.

٣- تعتمد عملية تحرير أو إسترجاع نشاط الأنزيم recovery على قيمة معـــدل تحريـــر الأنـــزيم K_3 فكلما كانت سريعة يكون إسترجاع نشاط الأنـــزيم سريع، ولذلك نجد أنه في حالة إرتباط الأسيتايل كولين مع أنزيم الأســـيتايل كوليـــن إســـتيريز تكون قيمة K_3 صغيرة جدا وسريعة حيث تحـــدث في حدود micro second وذلك بالمقارنة بالمركبات الكرباماتية التى تأخذ زمن يتراوح بين دقائق إلى ساعات حيث يستمر الإرتباط بين الأنـــزيم والمـــبيد الكرباماتى طوال هذه الفترة، أما المركبات الفوسفورية فـــتأخذ زمن يتراوح بين ساعات إلى أيام ويظل الأنزيم مفسفر طوال هذه الفترة.

وعـــلى ذلك نجد أن التسمم بالكربـــامـــات يمكن إسترجاعه بسهولة بعكـــس التســـمم بالمبيدات الفوسفورية التى من الصعب جدا إسترجاع نشاط الأنزيم المثبط بها.

ويوجد إسترجاع تلقائي spontaneous recovery وهو يعتمد على طـبيعة المجموعـة المرتـبطة مع الأنزيم من حيث قوة الرابطة بين الأنزيم والمثبط وكذلك يعتمد على رقم الحموضة والذي يؤثر بدوره على K_3 ويوجد إسـترجاع بالمواد الكيماوية Promoting agents recovery مثل إستخدام مشـتقات الهيدروكسـيل أميـن في حالة التسمم بالمركبات الفوسفورية حيث تقوم بتحليل الرابطة بين الأنزيم والفوسفور ومن أشهرها مركب 2-PAM



pyridine-2-aldoxime methiodide

وتوجـد ظاهـرة تسمى التعمير Aging تحدث في حالة المركبات الفوسـفورية فقـط وتعـنى التحول المتوالي للأنزيم المفسفر إلى صورة أو تكويـن لا يمكن معها إسترجاع نشاط الأنزيم حتى بمركبات الأوكسيم مثل 2-PAM ولذلك يجب الإسراع في علاج التسمم بالمركبات الفوسفورية حتى لا تصل الحالة إلى مرحلة التعمير، أي يجب العلاج الفوري، ومن المعروف أن أسـاس هـذه الظاهرة هو حدوث ازالة تلقائية لمجموعة ألكيل واحدة من المـركب الفوسـفوري الثنائي الألكيل عند ارتباطه مع أنزيم الأسيتايل كولين اسـتيريز مكونا مجموعة فوسفات أنيونية والتي تكون غير حساسة لمركبات الأكسيم (2-PAM) أو أي nucleophiles آخر.

$$E-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{P}\begin{matrix} OR \\ OR \end{matrix} \longrightarrow E-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{P}\begin{matrix} O^- \\ OR \end{matrix}$$

ومعـدل حـدوث الـ aging يعتمد على مصدر الأنزيم ومجاميع الألكيل في الجزء الفوسفوري في مركب معين.

والمـــبيدات الـــتى تـــتداخل مـــع أنزيم AChE تسبب للحيوان تأثيرات أو أعـــراض تســـمى muscarinic and nicotinic effects كما هو موضح بجدول (٥-١):

جدول (٥-١) أعراض التسمم بالمبيدات الفوسفورية

Table (5-1): Signs and symptoms of organophosphorus poisoning:

Receptors affected	Site of action	Manifestation
Muscarinic receptors	Eyes	Mioses, blurring of vision, bloody tears
	Gastrointestinal tract	Nausea, vomition, abdominal tightness, diarrhea, fecal incontinence
	Respiratory tract	Bronchospasm, bronchial secretions, tightness in chest, , bronchoconstriction, cough.
	Cardiovascular system	Bradycardia, decrease in blood pressure
	Bladder	Urinary frequency and incontinence
Nicotinic receptors	Cardiovascular system	Tachycardia, pallor, increase in blood pressure
	Skeletal muscles	Muscle fasciculations, weakness in peripheral and respiratory muscles, paralysis, flaccid or rigid tone.
Acetylcholine receptors	Central nervous system	Fatigue, mental confusion, inability to concentrate, headache, pressure in head, general weakness, coma with absence of reflexes, tremors, convulsions, depression of respiratory centers, cyanosis

٥-٣-١-٢- علاج التسمم بالمبيدات الفوسفورية والكرباماتية:

Therapy for poisoning by anticholinesterases

بـــات مـــن الـــثابت والمعـــروف أن التسمم بالمركبات الفوسفورية والكـــرباماتية يـــؤدي الى تـــراكم كميات كبيرة من مادة الأسيتايل كولين في أمـــاكن اســـتراتيجية عـــلى سطح الأنزيم بسبب عدم امكانية أنزيم الأسيتايل

كولين استيريز تحليل مادة الأسيتايل كولين، ولكي نعكس هذا التأثير السام في الفقاريات يوجد أساسين مختلفين:

أولا: معادلة أو تضاد زيادة كمية الأسيتايل كولين باستخدام أي antagonist وعادة يستخدم الأتروبين وتسمى هذه العملية counteracting

ثانيـــا: اعادة نشاط أنزيم AChE ويتم ذلك باستخدام 2-PAM وتسمى هذه العملية restoring

ولكـــي نوضـــح فعل الأتروبين في هذه الحالة يجب أن نشير هنا أن زيـــادة الأســـيتايل كوليـــن يســـبب اثـــارة شـــديدة لمناطق التشابك العصبي overexciting synapses ويتبع ذلك تعطيل هذه المناطق blocking لأن هذه الاثارة تؤدي الى فتح قنوات في مستقبلات الأسيتايل كولين AChR يتم من خلالها توصيل الأيونات ion conducting ، وهنا عند استخدام الأتروبين فانـــه يـــنافس الأسيتايل كولين على مستقبلات AChR ويرتبط بها ويكون معقد atropine-receptor complex يؤدي الى غلق تلك القنوات المفتوحة وبالـــتالي يمنع توصيل الأيونات، وهكذا نجد أن الأتروبين يضاد الاثارة التي يســـببها الأســـيتايل كولين مقللا بذلك التأثير الناتج عن زيادة تراكم الأسيتايل كولين بسبب تثبيط عمل أنزيم AChE بفعل تلك المبيدات antagonize the excitatory action of acetyl choline، و الأتـــروبين له affinity للارتباط مع الـــ muscarinic receptors فقط سواء في الوصلات العصبية الطـــرفية أو المركـــزية، وبذلك فهو يسبب relieve للأعراض المتسببة عن اثـــارة الوصـــلات الماسكارينية فقط مثل زيادة الدموع lacrimation واسالة الـــلعاب salivation والتـــبول الـــلاارادي urination وانقباض حدقة العين myosis وقـــد يمنع أيضا التأثيرات المركزية على المركز التنفسي في المخ ولكنه لا يمنع ارتجاف العضلات الهيكلية skeletal muscle twitching أو الشلل لأنها خاصة بالوصلات النيكوتينية.

ويـــتم حقن مادة سلفات الأتروبين atropine sulfate في الوريد أو في العضل بجرعة قدرها 2 mg كل نصف ساعة.

ويمكـــن فـــي حالـــة التســـمم بالمبيدات الفوسفورية فقط أن يعطى الشخص حوالي 0.5 g من أحد مشتقات الهيدروكسيل أمين لتساعد الأنزيم عـــلى إســـتعادة نشـــاطه وذلـــك بتحليل المعقد المتكون بين الأنزيم والمبيد الفوســـفورى وتتـــنافس مـــع المبيد على مواقع الأنزيم ومن أهم هذه المواد مركب (2-PAM) وذلك بالإضافة إلى سلفات الأتروبين.

حيـــث أن 2-PAM يحرر الأنزيم المفسفر من الفوسفورالمرتبط به، أي يعمل dephosphorylation ولكنه لا يمكن ازالة الكربامات من الأنزيم المرتـــبط معهـــا ولذلـــك فهـــو ليس له فائدة عند استخدامه في حالة التسمم بالكـــربامات بل على العكس قد يسبب زيادة في السمية لأن تأثيره على أنزيم AChE وليـــس عـــلى المســـتقبلات كما أنه مركب يتأين تأين كامل وبذلك لايمكنه اختراق حاجز المخ بينما في حالة الأتروبين فانه يتأين جزئيا والجزء الغيـــر مـــتأين مـــنه يـــنفذ الى المخ ثم يحدث اعادة اتزان للجزء المتأين من الأتـــروبين ويكـــون جـــزء آخر غير متأين ليدخل المخ وهكذا وبالتالي فان الأتـــروبين فعال ضد المستقبلات الماسكارينية في الجهاز العصبي المركزي والطـــرفي، وعـــلى ذلك يمكن استخدام كل من الأتروبين، 2-PAM معا في نفس الوقت لاعطاء تأثير أفضل عند التسمم بالمركبات الفوسفورية.

وكـــل مـــن هاتين الطريقتين لا تعطي نتيجة في حالة الحشرات ربما لأن الـــ lesion تكون دائما في الـــ ganglia في الجهاز العصبي المركزي والمركـــبات الأيونية أو القابلة للتأين مثل 2-PAM والأتروبين تنفذ بصعوبة خلال الـــ insect ganglia

وكذلك يستخدم الأتروبين مع مادة الـ pentamethonium لعلاج أعراض الـــ nicotinic effects مــثل الشلل والتى تظهر عند التعرض لمثل هذه المــبيدات ، كذلــك يمكــن إعطاء مواد ترتبط مع المبيد الفوسفورى وتمنع تنشــيطه فــي الجسم وبذلك تقلل من قدرته التثبيطية فمثلا تمنع تحويل مبيد الباراثيون إلى الباراكسون ومن هذه المواد مركب SKF525A

٥-٣-٢- ميكانيكية تأثير المبيدات الهيدروكربونية المكلورة:

من المعروف أن المبيدات الهيدروكربونية المكلورة تذوب في الدهن lipophilic وتــتراكم داخــل جســم الإنسان، وقد يعزى التأثير السام لهذه المبيدات كما يرى العالم O'Brien لتكوين معقد بينDDT أو أحد مشتقاته مــع المحور العصبي nerve axon مما يؤثر على إنتقال الإشارات خلال المحــاور العصبية وحدوث الأعراض المعروفة والتى منها إطالة فترة الـــ negative after potential (NAP) أي زيادة الجهد السالب للخلية العصبية بعــد الجهــد الموجــب وبالتالي يعمل على عدم رجوع العصب إلى حالته الطــبيعية وهــذا يرجع إلى التأثير على نفاذية الصوديوم والبوتاسيوم حيث يحــدث تأخير دخول الصوديوم إلى الـــ axon خلال منحنى جهد الفاعلية action potential أي يحــدث قفــل بوابة الصوديوم sodium gate، ثم تحــدث الأعراض التى منها الشلل. وبصفة عامة فان أعراض التسمم بالـــ DDT تشــير إلى أنـــه سم للجهاز العصبي neurotoxicant حيث تؤثر التركيزات الضئيلة منه على الأعصاب الحسية efferent وتحدث خلل في نفاذيـــة الصـــوديوم والبوتاســيوم خــلال الأغشية العصبية. وكذلك وجد أن المـــبيدات الهيدروكـــربونية المكلورة organochlorine تعتبر مثبطات لـــكل من الـــ Na^{+}, K^{+}- ATPase and Mg^{++} - ATPase وقد وجد كــل مــن Koch & Matsumura أن التأثير السام لـــ DDT يرجع إلى تداخله مع أنزيم mitochondrial ATPase

٥-٣-٢-١- أعراض وعلامات السمية العصبية لمبيد DDT أو مشتقاته في الحشرات:

تسبب هذه المبيدات عدم القدرة على تنسيق الحركات العضلية الإرادية أي تسبب ataxia وتسبب حركة مرتجفة tremorous movement للأرجل، وهذه الأعراض قد تكون متبوعة بعدم القدرة على الحركة ثم الموت أو قد تكون متبوعة بحالة إسترجاع النشاط مرة أخرى وذلك على حسب مستوى التعرض للمبيد.

٥-٣-٢-٢- أعراض وعلامات السمية العصبية لمبيد DDT أو مشتقاته في الثدييات

في الثدييات:

تبدأ التأثيرات في الفئران والأرانب بظهور حالة إثارة عالية جدا hyperexcitability مع زيادة النشاط اللاإرادي، وعند زيادة السمية يحدث تشنج وتقلص لاإرادي لعضلات العين أي يحدث blepharospasm وكذلك أفعال لاإرادية hypereflexia وإنتفاض وإرتعاد الأذن وشعر الأنف twitching of the ears and vibrissae وفي النهاية يحدث تشنجات وحركات غير متزنة عند المشي وتستمر تلك التشنجات بين ساعات إلى أيام على حسب الجرعة وشدة التعرض، وترتفع درجة حرارة الجسم hyperthermia ثم يحدث هبوط في المركز التنفسي ثم الموت.

وعند التعرض المزمن لمبيد DDT تظهر نفس أعراض التسمم الحاد ولكن بدرجة تتوقف على التعرض مع ظهور نقص في وزن الجسم وفقد في الشهية anorexia وظهور أنيميا وضعف في العضلات وإرتعاشات وعند التعرض لكميات عالية من المبيد يحدث تشنجات متبوعة بضعف في العضلات ثم الشلل ثم الإغماء وقد يحدث الموت في النهاية

وهـــذه الملاحظـــات يصاحبها تغيرات مرضية تشمل تليفات في الكبد والقلب وتغيرات مختلفة في الجهاز العصبي المركزي.

٥-٣-٢-٣- علاج التسمم بالمبيدات الهيدروكربونية المكلورة:

يمكـــن إعطاء مواد مسهلة للتخلص من المبيد الذي وصل إلى المعدة مع إعطاء كبريتات صوديوم لمنع إمتصاص المبيد في الأمعاء، وكذلك يمكن حقـــن الشـــخص في الوريد بمادة لوقف التشنجات التى قد تحدث عند التسمم بمثل هذه المبيدات.

٥-٣-٣- ميكانيكية تأثير المبيدات التى من أصل نباتى:

٥-٣-٣-١- تأثير البيرثرينات الطبيعية:

تعمـــل البيرثريـــنات عـــلى تنـــبيه الجهاز العصبي المركزي وكذلك الأليـــاف العصـــبية الطـــرفية ويـــؤدى هذا التنبيه إلى تكرار تفريغ وإطلاق الشـــحنات ممـــا يسبب إرتجافات شديدة ثم الشلل، وتعتبر سم عصبي أو سم عصـــبي عضـــلي neuromuscular poison وقـــد وجد أن التركيزات العالية منها تؤدي إلى وقف التوصيل العضبي.

وتعتـــبر سمية البيرثرينات ضعيفة على الثدييات والطيور لأنهما من ذوات الـــدم الحـــار حيث تتحلل البيرثرينات بفعل الأنزيمات الموجودة داخل جسم هذه الحيوانات بينما تكون سميتها عالية للحشرات لأنها من ذوات الدم الـــبارد وبالـــتالي لا يمكنها تحليل البيرثرينات ولذلك فإن البيرثرينات تشبه الـــ DDT فـــي أن كلاهما له علاقة سالبة بين الفاعلية والحرارة أي لهما معامل حراري سالب فكلما إنخفضت درجة الحرارة تزداد السمية.

وقـد وجـد أن البيرثريـنات تحلل بروتينات الأعصاب وتعمل على تجميع كروماتين النواة في الخلية العصبية وتسبب فجوات في الخلية كما أنها تؤثـر بتركيزات عالية على العضلات، وقد وجد أيضا أن البيرثرينات تثبط أنزيم الـ ATPase

٥-٣-٢-٢- تأثير النيكوتين

مـن المعروف أن النيكوتين يرتبط بمستقبلات الأسيتايل كولين عند الـ nicotinic receptors في كل من الثدييات والحشرات وبالتالي يتنافس مـع الأسيتايل كولين على الإرتباط في هذا المكان مما يؤدى إلى تراكم مادة الأسيتايل كولين ويؤدى ذلك إلى عمل إزالة لقطبية الغشاء depolarization of post synaptic membrane يـتم إعطـاء الشـخص المسمم بالنيكوتين كميـات كـبيرة من الشاي لأنه يحتوى على مادة tanin وهى مفيدة في غسـل المعـدة وكذلـك إعطـاء المصـاب أقراص فحم نشط ليحدث عليه إدمصاص للنيكوتين الموجود بالمعدة قبل أن يمتص في الأمعاء.

٥-٣-٢-٣- تأثير الروتينون:

يـتدخل فـي عملية تكوين ATP وذلك بمنع عملية الأكسدة المطلوبة لـتكوين هـذه المادة الغنية في الطاقة، كما يرجع التأثير إلى وقف ميكانيكية التنفس لأنها تؤثر على العضلات والأعصاب المتصلة بالجهاز العصبي، كما يثبط الروتينون عمليات الأكسدة في الميتوكوندريا.

٥-٣-٤- ميكانيكية تأثير المبيدات البيرثرويدية:

تعمـل الـبيرثرويدات مـثل البيرثرينات الطبيعية على تنبيه الجهاز العصـبي المركـزي وكذلك الألياف العصبية الطرفية ويؤدى هذا التنبيه إلى تكـرار تفريغ وإطلاق الشحنات مما يسبب الشلل، وتعتبر سم عصبي أو سم

عصبي عضلي neuromuscular poison وهذه المركبات عند التركيزات المنخفضة تؤدي إلى زيادة الجهد السالب للخلية العصبية والتي تلي قمة الجهد الموجب negative after potential (NAP)، وقد يرجع ذلك إلى تراكم بعض المواد المسببة لإزالة الإستقطاب depolarization حول الألياف العصبية ويؤدى زيادة الجهد السالب إلى تكرار إطلاق الشحنات والتي تؤدى إلى حدوث حالة نشاط عالية جدا وإرتجافات للحشرة أما التركيزات العالية فإنها تؤدى إلى وقف التوصيل العصبي كما يحدث في حالة البيرثرينات والذي يؤدى إلى الشلل ويحدث إثارة للغشاء العصبي ويزداد مستوى توصيل الصوديوم والبوتاسيوم والذي يؤدى إلى إحداث الإثارة وإنتاج الجهد الموجب polarization، وقد وجد أن هذه المجموعة من المبيدات تتداخل أيضا مع قنوات الصوديوم sodium channel مسببة حالة إزالة الإستقطاب depolarization، ومن المعروف أن كمية أيونات الصوديوم تتراكم داخل الخلية العصبية أثناء الـ action potential ثم تنتقل مرة أخرى خارج الخلية ليعود التوازن للخلية وذلك بواسطة مضخة الصوديوم sodium pump وهذه العملية يلزمها طاقة وتعتمد على وجود الـ ATP، وقد وجد أن البيرثرويدات تؤثر على حساسية أنزيمات الـ Na^+, K^+-ATPase المعزولة من الميتوكوندريا.

٥-٣-٥- ميكانيكية تأثير المبيدات الزرنيخية:

هناك ثلاثة طرق لتفسير ميكانيكية التأثير السام لمركبات الزرنيخ في الكائنات الحية وهي:

أولا: يتداخل الزرنيخ في عملية oxidative phosphorylation لأنه يشبه عنصر الفوسفور وبالتالي يمنع تكوين جزيئات ATP المهمة في تخزين الطاقة اللازمة للكائن الحي في الخلايا الحية عن طريق منع فسفرة مادة ADP في عملية الفسفرة التأكسدية للحصول على الـ ATP مما يؤدى إلى

مـــوت الكـــائن الحـــي، وتسمى عملية تداخل الزرنيخ في عملية الفسفرة بـــ arsenalysis حيـــث نجد أن المركب الناتج المحتوي على عنصر الزرنيخ بدلا من الفوسفور يتحلل تلقائيا وبسرعة مما يؤدي إلى فقد الطاقة.

ثانيــــا: ترتـــبط مركـــبات الـــزرنيخ بالأنـــزيمات المحـــتوية على مجاميع السلفاهيدريل SH- وتثبط عملها ومن أهم هذه الأنزيمات ما يلي:

pyruvic oxidase
phosphatase
cytochrome oxidase
lactic acid dehydrogenase

ثالـــثا: تؤدى الجرعات العالية من الزرنيخات إلى تجميع وترسيب البروتين coagulation فـــي الخـــلية الحية لأنها تهاجم الروابط الكبريتية التي تلعب دورا هاما في حفظ الشكل المميز للبروتينات.

٥-٢-٥-١- علاج التسمم بمركبات الزرنيخ:

لأن هـــذه المركـــبات تتفاعل مع مجاميع SH- مما يؤدي إلى تثبيط فعـــل هذه الأنزيمات فإنه يمكن إعطاء الشخص المسمم بالزرنيخ أي مركب مـــن المركبات التى تحتوي على مجاميع SH- مثل مادة الجلوتاثيون حيث تـــتحد هـــذه المركبات مع الزرنيخ لتخلص الجسم منه، ومن المواد المضادة للتسمم antidotes والمعروفة في حالة التسمم بالزرنيخ مادة British Anti Lewisite (BAL) الذي يحتوي على مجموعتين سلفاهيدريل كما هو موضح في التركيب الكيماوي له:

$$\begin{array}{c} CH_2\text{-}SH \\ | \\ CH\text{-}SH \\ | \\ CH_2\text{-}OH \end{array}$$

٥-٣-٦- ميكانيكية تأثير مركبات الفلور:

تؤدى مركبات الفلور فعلها السام بأكثر من طريقة:

أولا: ترتـــبط مركـــبات الفلور مع بعض الأنزيمات التى تحتوى على معادن مـــثل الحديـــد والماغنســـيوم فـــي جسم الكائن الحي وتوقف عمل هذه الأنزيمات ومنها :

phosphatases, ATPase, succinic dehydrogenase, enolase, cytochrome oxidase, peroxidase and catalase.

ثانيا: تؤدي مركبات الفلور إلى زيادة سرعة ضربات القلب.

ثالـــثا: تـــؤدي مركبات الفلور إلى ترسيب الكالسيوم على صورة فلوريد كالســـيوم، وكذلـــك تـــؤدي إلى زيـــادة كمية السترات داخل جسم الحيوان.

رابعا: تؤدي إلى قتل بروتوبلازم الخلية الحيوانية والنباتية.

وتـــتخزن مركـــبات الفلور في عظام وأسنان الحيوان والإنسان وفى حـــالات التســـمم الشديدة المزمنة في الإنسان تظهر بقع ملونة على الأسنان وتسمى هذه الظاهرة fluorosis

٥-٣-٦-١- علاج التسمم بمركبات الفلور:

يعالج المصاب بالتسمم بهذه المركبات عن طريق إعطائه محلول ماء الجيـــر كمادة مضادة لهذا السم لأن ماء الجير يتفاعل مع الفلور ويرسبه في صورة فلوريد الكالسيوم.

٥-٣-٧- ميكانيكية تأثير مركبات الزئبق:

وتـــرجع ميكانيكيـــة الـــتأثير السام لمركبات الزئبق إلى تأثيرها على الأنـــزيمات المحـــتوية على مجاميع السلفاهيدرل ويثبط عملها كما هو الحال بالنســـبة لمركبات الزرنيخ. ومن أهم أعراض التسمم الحاد بمركبات الزئبق هو الإحساس بحرقة في الفم والحنجرة مع التقيؤ والإسهال.

أمـــا أعراض التسمم المزمن فهي تضخم الفم والغدد اللعابية وتصبح اللـــثة رخـــوة إسفنجية مع وجود خطوط زرقاء مسودة عليها وفقدان الأسنان والإحســـاس بـــالطعم المعدني. وعموما يتجمع الزئبق في الكبد والكلية والمخ والغـــدة الدرقية والأجهزة التناسلية ويتحد مع بروتين البلازما في الدم أو مع هيموجلوبين كرات الدم الحمراء.

ويعالج الشخص المسمم بمركبات الزئبق بإعطائه مركب BAL، كما يمكن إستخدام مادة الأتروبين للسيطرة على عملية فقد السوائل من الجسم مع إعطـــاء المصـــاب ســـوائل قـــلوية لتقليل الأثر الحمضي الذي يسببه المبيد الزئـــبقي مـــع محاولـــة السيطرة على درجة حرارة الجسم التى ترتفع بسبب التسمم الزئبقي.

٥-٣-٨- ميكانيكية تأثير مركبات النيترو والكلوروفينولات :

تؤثـــــر هذه المركبات على عملية إنتاج الطاقة حيث أنها تؤدى إلى تنشـــيط أنزيم ATPase والمسئول عن إنتاج الطاقة بتحليل جزيئات الـــ ATP وبالتالي فإن تنشيط هذا الأنزيم يؤدى إلى زيادة درجة حرارة الجسم ويسبب ما يسمى بـــ hyperthermia، كما أن هذه المركبات تزيد من الميتابوليزم.

٥-٣-٩- ميكانيكية تأثير المركبات المضادة لتجلط الدم :

لكـــي نفهم فعل المبيدات المضادة لتجلط الدم لابد أن نفهم أولا عملية تجلط الدم والتى يطلق عليها coagulating or clotting of blood يستطيع الدم أن يحمى نفسه من النزيف عن طريق تكوين ما يعرف بالجلطة.

وتتم خطوات عملية التجلط على النحو التالي:

١- عــند تعــرض صفيحات الدم platelets للهواء تتحلل وتتكسر معطية أنزيم نشط يعرف بأنزيم thrombokinase

٢- تتكون مادة تسمى prothrombin في الكبد في وجود فيتامين K

٣- يـــتحول البروثرومـــبين إلى ثرومـــبين بمســـاعدة أنـــزيم يســـمى thrombokinase في وجود أيونات الكالسيوم

$$\textbf{prothrombin} \xrightarrow[Ca^{++}]{\textbf{thrombokinase}} \textbf{thrombin}$$

٤- يتفاعل الـ thrombin مع بروتين بلازما الدم fibrinogen ويحوله إلى مـــادة غير قابلة للذوبان تسمى fibrin التى لا تلبث أن تترسب على شكل أليـــاف أو بـــلورات إبـــرية الشكل متقاطعة ومتداخلة مع بعضها البعض وتحصـــر عـــند أمـــاكن تقاطعها كريات الدم الحمراء وبعض كريات الدم البيضاء وهكذا تمنع نزيف الدم.

وهنا يكون فعل المبيدات المضادة لتجلط الدم مثل مبيد warfarin هو:

أنها تحل محل فيتامين K نظرا للتشابه بينهما في التركيب الكيماوي، وبالـــتالي تمـــنع تكون مادة الـــ prothrombin في الكبد، وتقف بذلك سلسلة الـــتفاعلات مما يؤدى إلى منع عملية تجلط الدم نتيجة توقف عملية إنتاج الـــــ prothrombin مســـببة ســـيولة في الدم. كما أنها تسبب إنفجار في الشـــعيرات الدمويـــة الدقيقة capillary damage ويندفع الدم مكونا نزيف داخلي والذي يخرج بدوره إلى خارج الجسم من الفتحات الطبيعية.

٥-٣-١٠- ميكانيكية تأثير المركبات الثنائية الحلقات:

يسـبب بعـض هـذه المركبات نموات غير طبيعية لبعض أنسجة الجسم، ومن أمثلة هذه المركبات paraquat , diquat , PCPs وقد ذكر العـالم Nigel فـي كتابه الذي نشر عام ١٩٨٧ تحت عنوان -الحقيقة عن المـبيدات- أن مبيد paraquat يعتبر سم ليس له مضاد poison with no antidote ويسـبب في الإنسان حالة تعرف بإسم paraquat lungs وهى ظهـور ثقوب في الرئتين تشبه ثقوب قرص العسل honey combing of the lungs كمـا أنـه يسـبب صـعوبة فـي التنفس hardening of the breathing tract وإلى جـانب ذلـك فـإن الباراكوات يسبب أمراضا للقلب والكلى والكبد.

٥-٣-١١- ميكانيكية تأثير زيوت الرش:

يمكـن تفسير ميكانيكية الفعل السام للزيوت على الحشرات بأكثر من طريقة منها:

أولا: قـد تعمل الزيوت كحاجز يمنع وصول الأكسيجين إلى الحشرة فتموت إختناقا.

ثانيا: تسد الزيوت الفتحات التنفسية في الحشرات.

ثالـثا: يسبب الزيت ليونة في حافة القشرة Armoar في الحشرات القشرية التى تثبت عند الجفاف وتمنع نفاذ الهواء فتموت الحشرات خنقا.

الباب السادس

السميــة الإختياريــة

Selective Toxicity

الباب السادس

السميـــة الإختياريـــة

Selective Toxicity

٦-١- مقدمة

ان ســمية المبيدات للكائنات الحية عملية نسبية وليست مطلقة بمعنى أنـــه لا يمكـــن أن يكون التسمم بالمبيدات بنفس الدرجة على جميع الكائنات الحيـــة وهـــذا هـــو ما نطلق عليه السمية الاختيارية، وعلى ذلك فان السمية الإخـــتيارية لمبيد ما تعني أن يكون هذا المبيد سام جدا لكائن حي معين ولكنه غيـــر ســـام لكائن حي آخر، أي يكون إختياري في سميته لكائن دون الآخر وذلك بسبب وجود بعض الإختلافات الفسيولوجية والبيوكيماوية بين الكائنات الحيـــة مما يؤثر على عملية دخول أو نفاذ المبيد داخل جسم كائن حي دون الآخـــر أو بسبب وجود نظام أنزيمي يمكنه تحليل تلك المادة السامة في كائن حي دون الآخر وهكذا.

ومـــن الأمثـــلة الـــتى توضح السمية الإختيارية نجد أن DDTعندما يعـــطى بجـــرعات متكررة فإنه يعمَل على زيادة نشاط أنزيمات الأكسدة في كبد الفأر Rat ومعظم الأنواع الأخرى من الثدييات Hepatic microsomal mixed function oxidases (MFO_s) ولذلـــك فإن أي مركب يدخل الجسم يحـــدث له تكسير سريع نتيجة فعل هذه الأنزيمات ولكن على الجانب الآخر نجـــد أن DDT يفشـــل فـــي تحقيق تغير في مستوى هذه الأنزيمات في الـــ mice and house flies وفى حالة ثالثة نجد نفس المبيد يؤدى إلى خفض نشـــاط هذه الأنزيمات في بعض الطيور ولذلك نجد أن الطيور حساسة جدا لأى تعرض للمبيدات وتسمى هذه الإختلافات الثلاثة في التأثير على نشاط نفـــس الأنـــزيم لمـــركب الـــ DDT بالإختيارية الراجعة لإختلاف النوع Species difference selectivity

وفى مـــثال آخـــر نلاحـــظ ظهـــور الأعراض السرطانية المتأخرة delayed carcinogenic symptoms لمـــبيد dieldrin على الـــ mouse ولكـــنه لايظهر على أي من rat أو الـــ dog أو الـــ monkey حتى بعد فترات عديدة من التعرض.

وكذلـــك ظاهرة السمية العصبية المتأخرة delayed neurotoxicity والـــتى تحدثهـــا بعـــض المركبات الفوسفورية فقط نجدها تظهر في الإنسان والدجاج ولكنها لاتظهر في الفئران أو الأرانب.

٦-٢- أسس السمية الإختيارية:

٦-٢-١- نسبة الإختيارية في الفقاريات

Vertebrate selectivity ratio (VSR)

تحدد قيمة نسبة الإختيارية في الفقاريات (VSR) مدى سمية المركب للحشرات مقارنة بالثدييات، وهذه القيمة تمثل نسبة بين LD_{50} لمبيد ما على حيوان ثديي معين، LD_{50} لنفس المركب على حشرة معينة.

$$VSR = \frac{LD_{50}\ (Vertebrate)}{LD_{50}\ (Insect)}$$

فمثلا قيمة LD_{50} لمبيد معين هي 100 mg/kg على الفئران mice بيـــنما كـــانت قيمة LD_{50} لنفس المبيد على حشرة الذباب المنزلي 2mg/kg وبحســـاب قيمـــة VSR فـــي هذه الحالة نجدها تساوي 50 وبصفة عامة إذا كـــانت قيمةVSR عالية فإن ذلك يدل على أن سمية المركب عالية جدا على الحشرات مقارنة بالثدييات، أما إذا كانت قيمة VSR منخفضة فإن ذلك يدل عـــلى أن ســـمية المـــركب منخفضـــة جدا على الحشرات مقارنة بالثدييات. ويوجد العديد من المركبات التى لها سمية متخصصة على الحشرات فقط.

ويمكن تقسيم صفة الإختيارية على أساس قيمة VSR كالآتى :

١- إختيارية ضعيفة : إذا كانت قيمة VSR تتراوح بين ١ : ١٠

٢- إختيارية متوسطة: إذا كانت قيمة VSR تتراوح بين ١٠ : ١٠٠

٣- إختيارية عالية : إذا كانت قيمة VSR تتراوح بين ١٠٠ : ١٠٠٠

٤. إختيارية عالية جدا : إذا كانت قيمة VSR أكثر من ١٠٠٠

ولا يمكننا الاعتماد على نسبة الاختيارية في الفقاريات وحدها في تحديد صفة الإختيارية وذلك للأسباب الأتية:

أ- قيمة السمية الإختيارية للفقاريات تعبر فقط عن السمية الحادة acute toxicity لأن أي قيمة LD_{50} تعبر عن السمية الحادة acute ولا تعبر عن السمية المزمنة chronic والتي يرجع إليها معظم الضرر في الكائنات الحية.

ب- قيمة السمية الإختيارية للفقاريات تمثل نسبة في الوقت الذي نجد فيه أن السمية المطلقة لكل من الحشرات والفقاريات تتعلق عليها أهمية كبيرة جدا. وإذا نظرنا الى جدول (٦-١) نجد أن السمية الإختيارية للفقاريات يمكن أن تتساوى في حالة مركبات تختلف تماما عن بعضها في سميتها الحادة.

جدول (٦-١) نسبة الاختيارية فى الفقاريات

Table (6-1): Vertebrate selectivity ratio of different compounds

Compound	LD_{50} mg/kg Vertebrate	LD_{50} mg/kg Insect	VSR
A	2	0.02	100
B	200	2	100
C	20000	200	100

جـ- الإعتماد على قيمة LD_{50} فقط في حساب VSR يتعدى حدود البساطة وذلـك لأن قيمة LD_{50} تعتبر one estimate من خلال العديد من القيم والـتى تحكـم على السمية بأكثر دقة، وهناك إحتمالات لإختلافات واسعة لـلمركب الواحد على الأنواع المختلفة من الكائنات الحية حيث يعتبر كل من طريقة التعرض والجرعة والعمر والجنس وغيرها من العوامل القوية لمقارنـة السمية بين الأنواع لأن إختلاف الجرعة أو طريقة التعرض مثلا تـؤدى إلى إختلاف السمية، وبذلك لاتعتبر قيمة VSR كافية للتعبير عن الإختيارية.

٦-٢-٢- الإختيارية البيئية Ecological selectivity

وفيهـا نجد أن الكائن الحي يتفادى التعرض للمادة السامة بيئيا بدون أن يقـترب مـن المادة السامة أي يتجنبها ولذلك يمكن تسمية هذا النوع من الإخـتيارية بالإخـتيارية الخارجية Extrinsic selectivity or avoidance وبذلـك نجد كائنين أحدهما يموت لعدم قدرته بيئيا على تفادى التعرض للمادة السامة بينما الآخر يبقى حيا لقدرته على تفادى التعرض للمادة السامة ، وهنا يمكـن الإستفادة من هذا السلوك الإختياري عند تجهيز المبيدات حيث يوجد صـور عديدة يمكن أن تجهز عليها المبيدات بحيث يمكن للكائن الحي الغير مستهدف أن يتفادى التعرض لمبيد مجهز في صورة معينة عن صورة أخرى مـن الـتجهيزة لـنفس المبيد، فمثلا تستعمل المستحضرات الزيتية بدلا من المسـاحيق لحمايـة النحل حيث أن النحل يمكنه تفادى المبيدات المجهزة في صـورة زيـتية ولا يمكـنه تفادى المساحيق، وكذلك من أهم الأمثلة في هذا المجـال هـو إستخدام المبيدات الجهازية النباتية والتى تكون سامة للحشرات الـتى تـتغذى عـلى عصارة النباتات المعاملة دون أدنى تأثير على الأعداء الحيوية من المفترسات أو المتطفلات.

٦-٢-٣- الإختيارية الفسيولوجية Physiological selectivity

وفيهـــا نجـــد أن بعض الكائنات الحية لها القدرة على تحمل مبيد ما دون أن يظهـــر عليها أعراض تسمم وذلك نتيجة تكرار التعرض لهذا المبيد وذلـــك نظرا لميكانيكية فسيولوجية أو بيوكيماوية معينة ، بينما نجد أن بعض الكائـــنات الأخـــرى لا يمكنها تحمل هذا المبيد بالرغم من تكرار تعرضها له وبذلـــك نجـــد أن الكائنين المتعرضين لنفس المبيد أحدهما يتحمل ويبقى حيا والآخـــر يمـــوت لعـــدم قدرتـــه على التحمل أي أنه غير قادر على التأقلم فســـيولوجيا وبيوكيماويـــا على تحمل هذا المبيد، وهذا النوع من الإختيارية يمكـــن تســـميته بالســـمية الإختيارية الداخلية Intrinsic selectivit، ويمكن تفسير هذه الإختيارية في الخطوات التالية:

- عـــند وصول المادة السامة إلى الكائن الحي يجب أن تنفذ وتمر تلك المادة الســـامة خلال جدار الجسم integument وعلى ذلك فان كمية المبيد التي تنفذ تحدد مدى السمية الاختيارية بين كائنين.
- تـــتحد المـــادة السامة عكسيا بدرجة كبيرة أو صغيرة مع مكونات الدورة الســـائلة circulatory fluid أو أنهـــا تتحد داخل نسيج أو جانب لا يحدث تأثير واضح.
- يـــتحول جـــزء مـــن المـــركب أو كلـــه فـــي الدورة السائلة إلى نواتج metabolites أكثر سمية من المركب الأصلي أي يحدث له activation أو يـــتحول إلى نواتـــج أقـــل في السمية من المركب الأصلي أي يحدث له detoxification
- الـــتفاعل الـــذي يتوقف عليه الفعل السام هو مدى مقدرة المادة السامة أو مشـــتقاتها عـــلى الإرتباط مع مستقبلات متخصصة site of action مما يـــؤدي الى خلل في العمليات الفسيولوجية والبيوكيماوية والتى تؤدى عادة إلى موت الكائن الحي.

٦-٢-٤- النفــاذية Penetration

لكي يحدث التأثير السام لأي مركب ضد أي كائن حي فإن جزء من هذه المادة السامة لابد أن يمر خلال سلسلة من الحواجز حتى يصل إلى مكان إحــداث الأثــر السام، ويوجد حواجز خارجية تتحكم في نفاذية المادة السامة ودخولهــا جسم الكائن الحي وكذلك توجد حواجز أخرى داخلية تحول دون وصــول المــادة السامة إلى مكان إحداث الأثر السام وهذه الحواجز تختلف بإخــتلاف الكائن الحي ومن هذه الحواجز مايلي: epidermal layers , cell membranes, blood brain barriers, ،mucous membranes وهذه الحواجز تحجب جزء كبير من المادة السامة وتسمح فقط بمرور كميات ضئيلة منها ولذلك فإن من العوامل الهامة جدا للسمية الإختيارية قياس معدل النفاذية خلال هذه الحواجز والذي يختلف من كائن حي لآخر.

٦-٢-٤-١- حواجز النفاذية الخارجية

External penetration barriers

توجــد إخــتلافات جوهــرية فــي الحواجز الخارجية بين الحشرات والــثدييات ممــا يؤثر على عملية النفاذية للمادة السامة ودخولها الجسم مما يعطى صفة الإختيارية بينهما.

فــي حالة الحشرات: نجد أن جدار الجسم يكون صلبا rigid ويكون كيتينى chitinized كما يكون دهني greasy

أمــا فــي حالــة الثدييات: نجد أن جدار الجسم مرن flexible وكرياتينى creatinized وغالبا يكون رطب damp

وإلى جــانب ذلــك فإنه توجد إختلافات عديدة بين الأنواع الحشرية وبعضــها فــي السمية ترجع أساسا إلى الإختلافات في نوع الطبقة الخارجية القوية جدا كما في الخنافس إلى الضعيفة جدا كما في البعوض.

وأوجـــه الشبه في حواجز النفاذية الخارجية بين الحشرات والثدييات تتمثل في أن كلاهما يمثل حواجز محبة للدهون ومحبة للماء مختلطة ببعضها الــبعض ومغـــلفة بطـــبقات دهـــنية والـــتى فيها يمكن أن تحتجز الكثير من المركبات المحبة للدهون.

ودراســـة معـــدل الـــنفاذية داخـــل جسم الكائن الحي يقابله كثير من الصعوبات لتقديره منها:

* إحـــتمال حدوث ميتابوليزم جزئي للمركب أثناء نفاذه مما يعطى نتائج غير دقيقة.
* إرتـــباط المـــركب مع مكونات الطبقة الخارجية مما يؤدى إلى إختفائه من السطح وعدم وصوله إلى داخل الجسم.

ونظرا لهذه الصعوبات اتخذت مقاييس أخرى لقياس معدل النفاذية مثل: تأثيـــر المركب على نظام أنزيمي معين. معدل سرعة إخراج المركب كدالة لسرعة نفاذه.

ومـــن الدراســـات التى تجرى لقياس معدل النفاذية هي نسبة السمية بالملامسة إلى الحقن (Topical / Injection toxicity ratios (TI ratios وكـــلما إرتفعـــت هـــذه القيمة يدل على قلة النفاذية وكلما قاربت من الوحدة تزداد النفاذية للمركب موضع الإختبار.

٦-٢-٤-٢- حواجز النفاذية الداخلية Internal penetration barriers

وتنقسم حواجز النفاذية الداخلية إلى :

أ- حواجز الدم ــ مخ ومتعلقاتها حول الجهاز العصبي المركزي

تقـــوم هـــذه الحواجـــز بمـــنع الكـــثير من المركبات العالية القطبية أوالمشحونة من الوصول الى المخ ويسمى (Blood Brain Barriers (BBB ومفـــتاح الإختيارية بين الثدييات والحشرات هنا يرجع أساسا إلى أن الثدييات لهـــا العديـــد مـــن الجوانـــب الكوليـــنرجية المحيطـــة الضـــرورية

وليست محاطة أو محمية بحاجز الــ perepheral cholinergic junction BBB والتى تميز الجهاز العصبي المركزي في حين أن الحشرات ليس لها هــذا النظام المحيطى. وعلى هذا الأساس يتأثر الجهاز العصبي المحيطى في الثدييات بينما في الحشرات لا يتأثر.

ب- حواجز الأغشية البروتينية الدهنية Lipoprotein membrane

إن الأغشية الخلوية تتكون من دهون وبروتينيات متداخلة حيث يكون الدهــن طــبقة مــزدوجة من الجزيئات محصورة بينها طبقة داخلية وأخرى خارجية تتكون كل منهما من جزيئات بروتينية، وهذا التركيب يجعل الأغشية الخلوية ذات نفاذية إختيارية.

٦-٢-٥- التغيرات البيوكيماوية للمادة السامة Metabolic alteration

سوف نناقش تلك التغيرات من عدة جوانب على النحو التالي:

٦-٢-٥-١- تأثير الميتابوليزم على السمية:

عــند دخــول المبيد جسم الكائن الحي فإنه يتعرض لبعض العمليات الميــتابوليزمية ويــتحول المــبيد إلى مركب أكثر قطبية والذي بدوره يخرج بســرعة مــن الجســم، ويقوم بعملية الميتابوليزم مجموعة من الأنزيمات الموجودة داخل جسم الكائن الحي مثل أنزيمات الأكسدة والإختزال وأنزيمات التحــلل المائي، ويتسبب عن هذه العمليات الميتابوليزمية أن تقل سمية المبيد، وفي أحيــان أخــرى قد تزداد سمية المبيد، وإذا كان التحول الميتابوليزمى للمــبيدات يــؤدى إلى مركبات أقل سمية وهى غالبة الحدوث تسمى عملية الميــتابوليزم Detoxification أمــا إذا كان التحول الميتابوليزمى للمبيدات يــؤدى إلى مركــبات أكــثر ســمية وهى غير دائمة الحدوث تسمى عملية الميــتابوليزم Activation، وتختــلف الكائنات الحية عن بعضها البعض في قــدرة ومعــدل حدوث عمليات تنشيط المادة السامة أو تكسيرها مما يعطيها صفة الإختيارية.

٦-٢-٥-٢- استرجاع نشاط أنزيم ChE بعد التثبيط :

توجد علاقة قوية بين سمية المبيدات الفوسفورية وقوة تثبيطها لأنزيم الكولين إستيريز فعلى سبيل المثال ترجع السمية الإختيارية لمبيد sumithion لإختلاف قوته التثبيطية لأنزيم AChE بين كل من الثدييات والحشرات كما في حالة fly head بحوالي عشرة أضعاف وقد يرجع ذلك إلى إختلاف خصائص أنزيم الكولين إستيريز المعزول من الثدييات عن الحشرات. وقد وجد أن المبيدات الفوسفورية التابعة لمجموعة Thiono compounds تعتبر مثبطات ضعيفة لأنزيم الكولين إستيريز، ولذلك يتم تنشيطها عن طريق أكسدتها بواسطة أنزيمات MFOs وتحويلها إلى المشتقات الأكسيجينية المقابلة oxons حيث تعتبر هذه الأخيرة مثبطات قوية لأنزيم الكولين إستيريز مع أن مركبات thiono تكون بصفة عامة أكثر ثباتا من المشتق الأكسيجيني المقابل.

Parathion *In vivo* ----------> *activation* **paraoxon**

وبما أن معظم المركبات الفوسفورية التابعة لمجموعة thiono compounds (P=S) أقل سمية للثدييات من المشتقات الأكسيجينية (P=O) المقابلة لها، فإن ذلك يعتبر هام جدا في مجال السمية الإختيارية بين الثدييات والحشرات فنجد على سبيل المثال كما هو موضح بجدول (٦-٢) أن مبيد arathion أقل سمية للفئران بالمقارنة بمبيد paraoxon مع أن سمية الباراكسون لكل من الثدييات والذباب المنزلي متقاربة، وعلى ذلك فإن الإختلاف في معدل أكسدة الباراثيون وتحويله إلى باراكسون يمكن أن يكون طريق للإختيارية بين الثدييات والحشرات.

جدول (٦-٢) سمية بعض المبيدات الفوسفورية

Table (6-2): Toxicity of a few selected organophosphates.

Compounds	LD_{50} rats mg/kg (oral)	LD_{50} housfly mg/kg (topical)	LD_{50} rats / LD_{50} housefly
Parathion	6	1	6
Paraoxon	2.5	1	2.5
TEPP	1.6	5	0.3
Schradan	13.5 (male)	4100	0.033
Malathion	1400	17	82
Methyl parathion	25-50	1.2	29
Fenthion	2158-615 (female)	3.3	125
Diazinon	180	2.0	90
Butonate	1100	3.0	375
Fenitrothion	250	3.1	81

وهـــناك عـــدد كـــبير من مثبطات أنزيم ChE عبارة عن مشتقات حمـــض الفوســـفوريك مـــثل مركـــبات paraoxon, fenthion oxon, fenitrothion oxon, and diazinon oxon والرمز العام لها هو:

$$R_1 \diagdown \overset{O}{\overset{\|}{P}} - X \quad R_2 \diagup$$

بعـــض المركـــبات نجد فيها أن R_1 ، R_2 مجموعتين متشابهين ، إما أن يكونا ميثوكسي (CH_3O-) أو يكونا ايثوكسي (C_2H_5O-) وتكون رابطة إســترية بســيطة مع حمض الفوسفوريك، ولكن عادة يكون الـــ methyl esters أقل سمية للثدييات من الـــ ethyl esters على الرغم من تساوي ســميتهما عـــلى الحشــرات، فعند مقارنة مبيدي parathion & methyl parathion فـــي الجـــدول السابق يتضح لنا ذلك النوع من الإختيارية ، وقد يـــرجع ذلـــك إلى أن الإسترجاع التلقائي لنشاط أنزيم الكولين إستيريز المثبط بواســـطة الـــ methyl esters فـــي الـــثدييات يكون أسرع بالمقارنة بـــ

وذلك بسبب وجود أنزيم glutathion s-alkyl transferase ethyl esters العـالي النشـاط فـي الثدييات والذي يفضل الـ methyl ester عن الـ ethyl ester وبذلـك يكـون تحريـر الميـثايل أسرع من الإيثايل ويكون إسـترجاع نشاط أنزيم الكولين إستيريز أسرع، بينما في حالة الحشرات مثل الذباب المنزلي يكون نشاط أنزيم glutathion s-transferase ضعيف.

٦-٢-٥-٣- مبدأ جانب الإختيارية Selectophore

Selectophore هي الجانب التخصصي في المركب لعملية السمية والـذي تـتوقف عـليه صفة الإختيارية ، ويتضح جانب الإختيارية في مبيد الملاثيون

$$(CH_3O)_2P(=S)-S-CH(-C(=O)-O-CH_2CH_3)-CH_2-C(=O)-O-CH_2CH_3$$

وتعتـبر مجموعـة الإيـثايل كربوكسـيل $-C(=O)-O\text{-}Et$ هـي جانب الإختيارية Selectophore فـي التركيب الكيماوي لهذا المبيد والذي تتوقف عليه صفة الإختيارية بين الفقاريات والحشرات.

وتـرجع السمية الإختيارية لمبيد الملاثيون إلى توفر تركيز عالي من أنـزيم الكربوكسـيل إسـتيريز Carboxylesteraseفي الثدييات بالمقارنة بالحشـرات الفقيـرة فـي هذا الأنزيم وبالتالي يسهل إزالة مجموعة الإيثايل كربوكسـيل مـن مـبيد الملاثيون في الثدييات وتقل بذلك سمية المبيد على الـثدييات بينما في حالة الحشرات ولفقرها لهذا الأنزيم تظل هذه المجموعة مرتبطة بالمركب وتظل سميته عالية على الحشرات.

أما في حالة مبيد آخر مثل الدايمثويت

$$CH_3O \diagdown \quad \overset{S}{\overset{\|}{P}} - S - CH_2 - \overset{O}{\overset{\|}{C}} - \underset{H}{N} - CH_3$$
$$CH_3O \diagup$$

فــإن الســمية تنحصر على نشاط أنزيمات Amidases في إزالة مجموعة الميثايل أميد وهى المجموعة المحددة للإختيارية selectophoric group في هذا المبيد.

٦-٢-٥-٤- مبدأ الفرصة Opportunity factor

ويقصد به أن هناك مجموعة من المركبات تتحول داخل الجسم إلى مشتقات أكثر سمية معتمدة في ذلك على نظم أنزيمية معينة وفى غيابه هذا الــنظام الأنــزيمي لايــتحول المركب داخل الجسم إلى مشتق أكثر سمية، ويــأتى نظــام الإخــتيارية هنا نتيجة إختلاف الكائنات الحية عن بعضها في وجود أو عدم وجود هذا النظام الأنزيمي.

وتوجــد بعــض المــبيدات ليست لها أي سمية على كائن حي معين بالــتركيب الكيمــاوي التى هي عليه ولكنها إذا دخلت جسم الكائن الحي فإنه يحــدث لهــا تغيــر فــي التركيب الكيماوي وتصبح سامة ويطلق على هذه المــبيدات إســم proinsecticide أي ليس لها سمية إلا إذا دخلت جسم الكــائن الحــي وحــدث لها تغير في تركيبها، وعلى ذلك نجد أن العديد من مركبات $\overset{S}{\overset{\|}{P}}-O$ phosphorothionates أكثر إختيارية من $\overset{O}{\overset{\|}{P}}-O$ Phosphates المقابــلة لهــا وذلــك لأن الفوسفوروثيونات تــتحدد ســميتها بـــــ opportunity factor الــذي يحول $\overset{S}{\overset{\|}{P}}$ لى $\overset{O}{\overset{\|}{P}}$ ويزيد السمية، بينما الفوسفات فهي لها تأثير مباشر لأنها P(O) أصلا.

٦-٣- مقاومة الآفات لفعل المبيدات وعلاقتها بالسمية الاختيارية:

يعتـــبر ظهور صفة المقاومة من أهم المشكلات التى تواجه إستخدام المبيدات الكيماوية في مكافحة الآفات، وتنشأ هذه الظاهرة في آفة معينة عند الإســتخدام المــتكرر لمــبيدات معيــنة. وتعــنى ظاهــرة المقاومــة Resistance phenomenon إكتساب سلالة معينة أو مجموعة من الآفات القــدرة على تحمل تركيزات من مبيد معين كانت قاتلة لها من قبل ولا تزال فعالة في قتل معظم الأفراد في سلالات أخرى تعود لنفس النوع.

وفى هــذه الحالــة لكــي نــتمكن من القضاء على مثل هذه السلالة المقاومة لابد من إستخدام تركيزات عالية من المبيد المستخدم أو أننا نستبدله بمبيد آخر يختلف عنه في التركيب الكيماوي.

يحــدث الموت للآفة عند تعرضها للمبيد عن طريق تأثير المبيد على بعــض العمــليات الحيويــة مــثل تثــبيط أنزيمات معينة تتطلبها العمليات الميتابوليزمية أو أن المبيد يؤثر على بعض العمليات الفسيولوجية أو أنه يمنع تخــليق بعض المركبات الضرورية لحياة الكائن الحي وهكذا، وعلى ذلك إذا إســتطاع الكائن الحي أن يوفر حماية للنظم الحساسة لفعل المبيد عن طريق تحطيم المبيد بفعل أنزيمات معينة أو التخلص منه بواسطة تخزينه في أنسجة غيــر حساســة أو إخراجه مع البراز أو أن يغير من العمليات الحيوية كأن يقــوم بها نظام آخر لا يتأثر بالمبيد فإنه سيمكن الكائن الحي من التغلب على فعل المادة السامة ويصبح مقاوما للمبيد.

وعــلى ذلــك يمكــن إعتبار صفة المقاومة حالة إنتخابية من حالات الســمية selective toxicity، ويمكــن معــرفة أســباب المقاومة بمقارنة الســلالات الحساســة والمقاومــة من النواحي المورفولوجية والفسيولوجية والكيموحيوية.

ويمكـــن تـــلخيص أهـــم العوامل التى تؤدى إلى مقاومة الآفات لفعل المبيدات الكيماوية فيما يلي:

١ - نفاذية المبيد إلى داخل الجسم:

تعتـــبر عمـــلية النفاذية هي الأساس في تفسير ظاهرة المقاومة للعديد من الحشرات، لكي يمكن للمبيد قتل الحشرة مثلا لابد من نفاذه بكميات كافية وبســـرعة معقولة إلى داخل الجسم، أما إذا كان نفاذه بطيئا فقد يمكن للحشرة أن تتخلص منه تباعا عن طريق تحطيم الكميات القليلة الداخلة والتخلص منها بطـــرحها خـــارج الجســـم وبذلك لا تصل كميات كافية إلى المكان الحساس للمبيد.

ومـــن الأمثـــلة المعـــروفة عن علاقة نفاذية المبيد الكيماوي بمقاومة الكـــائن الحي لفعل المبيد هي مقاومة حشرة النطاط لمبيد DDT وذلك بسبب نفاذ المبيد ببطء شديد خلال جدار الجسم أو خلال القناة الهضمية في حين أن عمـــلية حقـــن المـــبيد أظهرت فعالية عالية في قتل تلك الحشرة، وكذلك عند مقارنـــة نفاذيـــة مـــبيد pyrethrum في سلالتين من الذباب المنزلي إحداهما مقاومـــة والأخـــرى حساسة إتضح أن ما ينفذ عن طريق جدار الجسم خلال ســـاعتين هـــو ٦٥% من الجرعة المستخدمة في السلالة الحساسة، بينما نفذ حوالـــي ٢٨% فقط من الجرعة في حالة السلالة المقاومة، كذلك إتضح من المقارنـــات التى أجريت بين السلالات المقاومة والحساسة من الذباب المنزلي لمـــبيد الـــ DDT أن ســـمك طبقة الكيوتكل يكون أكبر في السلالة المقاومة بالإضافة إلى إحتواء هذه الطبقة على مواد دهنية تفوق بمقدار ٣٠- ٤٠ % كميتها في السلالة الحساسة.

٢- سرعة التخلص من المبيد خارج الجسم:

نجد أن السلالات المقاومة تتخلص من المبيد بطريقة أسرع من السلالة الحساسة معتمدة في ذلك على إمتلاكها جهاز إخراجي جيد يمكنها من إخراج المبيد أو نواتج تحولاته الميتابوليزمية ، فجد أن سلالات البعوض المقاومة لفعل الـ DDT تتخلص من كميات كبيرة منه عن طريق سلخ غشاء الـ peritrophic membrane من قناتها الهضمية والذي يحتوى عادة على نسبة كبيرة من المبيد ونواتج تحلله ويبلغ طول هذا الغشاء حوالي ٣ ملليمترات في السلالة المقاومة بينما لا يزيد طوله عن نصف ملليمتر في السلالات الحساسة.

٣- قدرة الكائن الحي على تخزين المادة السامة في أماكن غير حساسة:

يعمل الكائن الحي في السلالات المقاومة على منع وصول كميات كافية من المبيد إلى مكان إحداث الأثر السام وذلك عن طريق تخزين كميات كبيرة من المبيد أو نواتج تحلله السامة في أنسجة أخرى بحيث لا يسبب وجود المبيد فيها أي تأثير على العمليات الحيوية في الكائن الحي وذلك بدوره يجعل السلالة المقاومة لها القدرة على تحمل تركيزات عالية من المبيد مقارنة بالسلالة الحساسة، وتعتبر الأجسام الدهنية في الحشرات والأنسجة الدهنية في الثدييات من المواقع الهامة في عملية تخزين المبيدات وخاصة تلك التى تذوب في الدهن مثل المبيدات الهيدروكربونية المكلورة.

وفى الذباب المنزلي تفوق نسبة الدهون في السلالات المقاومة نسبتها في السلالات الحساسة، بالإضافة إلى أن المواد الدهنية في السلالات المقاومة تكون أقل تشبعا منها في السلالات الحساسة وهذا يساعد على إذابة وإحتواء كميات أكبر من المبيد.

٤ – زيادة الميتابوليزم:

إن عمـــلية تكســير المبيد داخل جسم الكائن الحي وتحويله من مادة ســامة إلى أقــل سمية أو إلى نواتج عديمة السمية يعتبر من العوامل المهمة جدا لمقاومة فعل المبيد، فنجد أن الذباب المنزلي المقاوم لفعل مبيد الـــ DDT يقـــوم بتحويله إلى الـــ DDE والذي ليس له أي تأثير سام والأنزيم المسؤل عن هذا التحول هو أنزيم DDT-Dehydrochlorinase ويوجد هذا الأنزيم بـــتركيزات عاليـــة فـــي المخ والأجسام الدهنية والكيوتكل والدم في سلالات الذبـــاب المـــنزلي المقاومة لفعل مبيد DDT وقد وجد أن تركيز هذا الأنزيم يكـــون فـــي اليـــرقات أعلى منه في حالة العذارى ولذلك فإن اليرقات أكثر مقاومة من الحشرة الكاملة.

أمـــا بالنســـبة لســـلالات الذبـــاب والبعوض المقاومة لفعل المبيدات العضـــوية الفوســـفورية فـــإن ذلـــك يـــرجع إلى زيـــادة نشاط أنزيم الـــ phosphatase المحلل لها، فنجد أن بعض سلالات البعوض تقاوم فعل مبيد الملاثيون malathion بسبب زيادة نشاط أنزيم carboxylesterase الذي يحـــول هـــذا المـــبيد إلى مركب malathion monoacid وهو غير سام للبعوض وله ذائبة عالية في الماء ويسهل طرحه خارج الجسم.

٥ – القدرة على تعويض المادة الحساسة لفعل المبيد:

يمكن للكائن الحي المقاوم لفعل مبيد ما أن يعوض المادة الحيوية التى تفقـــد بفعـــل المبيد عن طريق تصنيعها مرة أخرى وبكميات زائدة، فقد أمكن للســـلالات المقاومـــة مـــن الذبـــاب المـــنزلي إنـــتاج أنـــزيم DDT-Dehydrochlorinase المحـــلل لمـــبيد DDT بكميات تفوق بكثير تلك الـــتى تنـــتجها الســـلالات الحساسة ولذلك فإن السلالات المقاومة تحتاج إلى جرعات عالية من المبيد لكي يمكن تثبيط كمية الأنزيم التى تمتلكها إلى الحد الذي يؤدي إلى موت الكائن الحي.

الباب السابع

حركية المبيدات داخل جسم الكائن الحي

Pharmacokinetics of pesticides

الباب السابع

حركية المبيدات داخل جسم الكائن الحى

Pharmacokinetics of pesticides

٧-١ - مقدمة

عـند دخـول المبيد أو أي مادة سامة إلى جسم الكائن الحي نجد أنه، يطرأ عليها العديد من التغيرات، فمثلا يتغير مكانها من نسيج إلى نسيج آخر وذلـك بحملها ونقلها مع تيار الدم وكذلك قد يتغير تركيزها مع مرور الوقت حيث تمتص بواسطة الأنسجة المختلفة وتختزن في بعضها وكذلك قد يحدث لـلمادة السـامة تحويـر أو تغييـر في تركيبها الكيماوي نتيجة فعل بعض الأنـزيمات الموجـودة داخـل جسـم الكـائن الحي مثل أنزيمات الأكسدة والإخـتزال أو أنـزيمات التحلل المائي مما قد يؤدى إلى التغير في سميتها، فقـد تـزداد سـمية المـبيد أو قد تقل وفى النهاية نجد أن المادة السامة أو مشتقاتها قد تتفاعل مع مكونات الجسم، أو قد ترتبط مع الـ site of action سـواء عكسـيا أو غير عكسيا أو قد تخرج من الجسم بعدما تقترن مع أحد المـواد الداخـلية الموجـودة فـي الجسم مثل الحمض الأميني الجليسين أو الجلوتاثيون وغيرها والذي يزيد من قطبيتها وبالتالي طرحها خارج الجسم.

وبذلـك يكـون المبيد قد تعرض أثناء وصوله إلى مكان حدوث الأثر السام لعمـليات فقد كثيرة تتوقف على العديد من العوامل الخاصة بالمبيد نفسه منها قطـبية وتركيز المبيد بالاضافة الى طريقة تطبيق المبيد، حيث يتخلف جزء من المبيد خارج الجسم إذا كانت مثلا طريقة تطبيق المبيد بالمعاملة السطحية أو عـن طـريق الجـلد كما أن حواجز الأغشية الداخلية أيضا تحجز كمية معقولة من المبيد تتوقف على طبيعة المبيد نفسه.

وكذلـــك نجد أن الجرعة التى تتمكن من دخول الجسم يتعرض جزء مـــنها لعمـــلية الإمتصـــاص والميتابوليزم والإختزان وجزء آخر يحدث له إخـــراج بـــدون أي تحـــولات ميـــتابوليزمية إذا لم يتم إمتصاصه من المعدة والكمية المتبقية بعد ذلك هي التى تستطيع الوصول إلى الـــ Target وهو مانســـميه مكـــان إحداث الأثر السام. والتأثير السام للمبيد يكون نتيجة لعدة عمـــليات معقـــدة يمكـــن تلخيصها في ثلاثة أوجه من بداية إعطاء الجرعة وحتى إحداث الأثر السام كما يلي:

Exposure phase: Penetration of pesticide inter the animal body.

Pharmacokinetic phase: Absorption, distribution, binding, metabolism and excretion.

Pharmacodynamic phase Drug receptor or target tissue.

إذن الـــتأثير السام لا يعتمد على الجرعة المعطاة فحسب ولكنه يعتمد على الجزء الذي يستطيع الوصول إلى الهدف وهو مكان إحداث الأثر السام. وعمومـــا إرتـــباط المـــبيد مع site of action سواء عكسيا أو غير عكسيًا يحدث بأكثر من طريقة منها:

١- قد يكون المبيد مشابه لمركبات أو مواد موجودة بصفة طبيعية في الجسم ويحدث بينهما تنافس على الإرتباط على سطح الـــ receptor

٢- قـــد يغيـــر المبيد من تركيز مركبات أو مواد أخرى موجودة فيأنسجة معينة في الجسم وذلك بطريقتين:

(أ) قـــد يصـــل المـــبيد إلى هذه الأنسجة ويرتبط بها وبذلك يقلل من فرصة إرتباط المواد الأخرى الطبيعية الموجودة في هذا المكان.

(ب) قـــد يؤثر المبيد على النشاط الأنزيمي الذي يؤدى إلى بناء أو هدم هذه المركبات الطبيعية الموجودة في الأنسجة المختلفة.

لمـــا كـــانت المادة السامة في النظام البيولوجي تمر من مكان إلى مكان آخـــر أو من نسيج إلى آخر مع تيار الدم وبمعدلات مختلفة يمكن قياسها فإن كل مكان يمثل compartment أي جزء من الجسم، وعلى ذلك يكون أي من الكـــبد أو الكلية أو البول أو الرئة أو الدم عبارة عن compartment وبما أن الـــدم هو المكان الرئيسي الذي يحتوى على المادة السامة لأن جميع طرق تعـــرض الحيـــوان للمبيد تؤدى في النهاية إلى حمل المادة السامة عن طريق الـــدم وتوزيعهـــا على بقية أنسجة الجسم الأخرى بدرجات ومعدلات متفاوتة تـــتوقف على التوافق affinity بين المادة السامة والنسيج فإن الدم والأنسجة التي تكون مشبعة بالدم highly perfused tissues والتى تتزن بسرعة مع الـــدم مـــثل الأحشـــاء أو الأمعـــاء viscera والقلب والكبد والكليتين تعتبر central compartment وهـــذا المكـــون الرئيسي يكون ضروري لعمليات الميتابوليزم وإزالة المادة السامة، أما بقية الأنسجة الأخرى التى تكون درجة تشـــبعها بـــالدم ضعيفة poorly perfused tissues مثل العضلات والطبقة الدهـــنية الـــتى تحـــت الجلد والنسيج الدهني والأنسجة الأخرى التي تسمى lean tissues وهى الأنســـجة الـــلحمية الفقيـــرة فـــي الدهـــون تعتـــبر peripheral compartments وهـــذه المكونـــات الطرفية مرتبطة بعمليات تخزين storage وحجز sequestration المواد السامة.

والمـــواد الســـامة الـــتي تخـــزن أو تحتجز في هذه المكونات الطرفية peripheral comp. لابـــد أن تعود إلى المكون الرئيسي central comp. حتى يمكن إزالتها من الجسم والتخلص منها. ويعتمد حجم الـــ peripheral comp. عـــلى الخصائص الكيماوية والطبيعية للمبيد حيث نجد أن المبيدات المحبة للذوبان في الدهون تختزن بكميات كبيرة في النسيج الدهني في الجسم ممـــا يعكـــس كبر حجم الـــ peripheral comp. في هذه الحالة بالمقارنة بـــالمكون الرئيسي وفى هذه الحالة لا يحدث إتزان للمادة السامة بين المكون

الطـــرفي والمكون الرئيسي لأن المبيد يميل إلى التواجد في المكون الطرفي ولا ينـــتقل إلى المكـــون الرئيســـي إلا بكميات قليلة جدا وبمعدل صغير لكي يخرج من الجسم.

ويوضـــح الرسم التخطيطي (7-1) حركية المادة السامة بعد دخولها جسم الكـــائن الحـــي، حيث تمتص المادة السامة ويتم توزيعها على أنسجة الجسم المختـــلفة بواســـطة تيار الدم، ثم يطرأ عليها بعد ذلك تغيرات ميتابوليزمية، وهذه التغيرات اما أنها تؤدي الى زيادة التأثير السام أو تقليل التأثير السام أو تـــؤدي الى تكويـــن نواتج يسهل اقترانها مع مركبات موجودة في الجسم مثل اقـــترانها مـــع الكبريـــتات أو الجلوتاثيون أو حمض الجليسين وغيرها، وقد يخرج المبيد من الجسم قبل حدوث أي تغيرات ميتابوليزمية عليه، ثم يحدث بعـــد ذلـــك تداخل بين المبيد أو أحد نواتج تمثيله مع بروتينات الجسم أو مع الأحماض النووية أو المستقبلات وغيرها مؤديا الى التأثير السام.

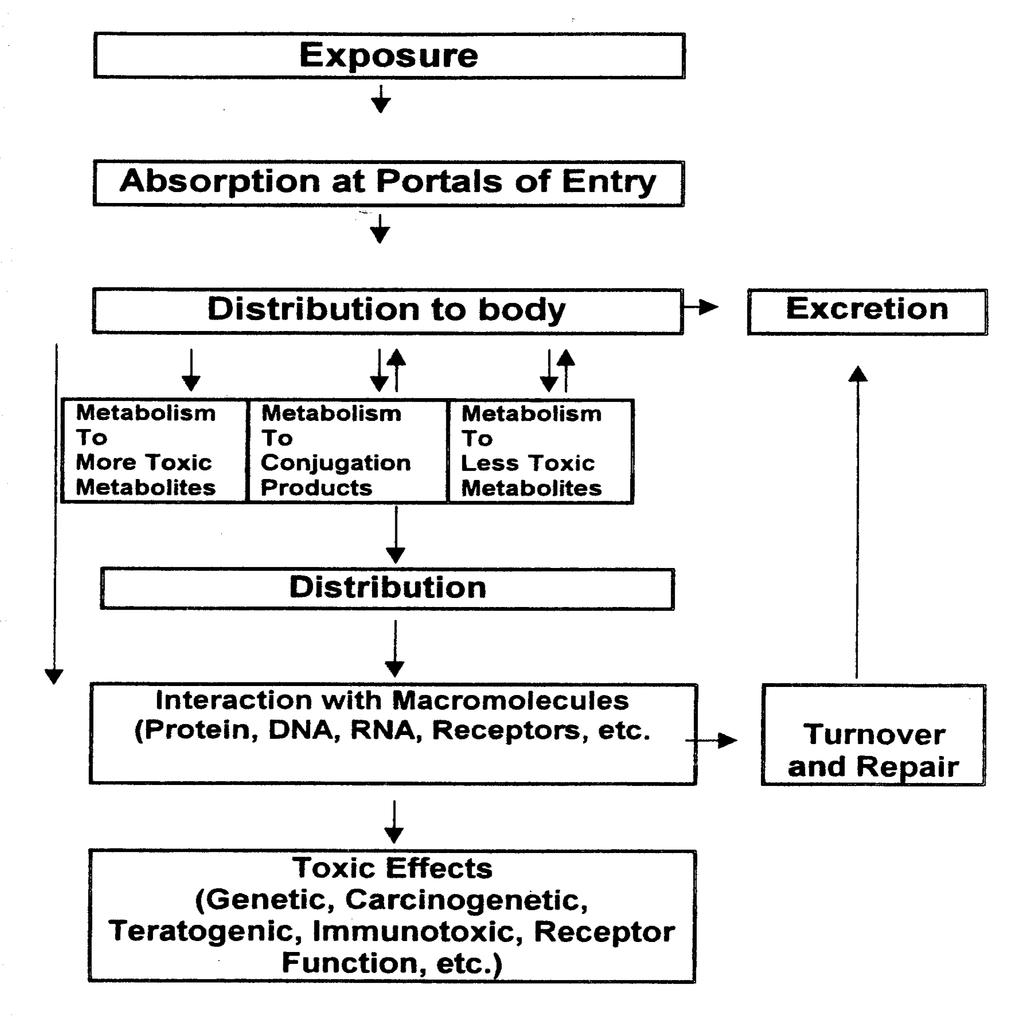


Fig (7-1): Sequence of events following exposure of an anima to exogenous chemicals.

٧-٢- حركية المبيدات في البيئة

Environmental pharmacokinetics

نـــتيجة التلوث الذي نعيش فيه تتواجد المواد السامة في كل مكونات الحيـــاة فهي توجد في الهواء وفى الحقول والغابات وفى الكائنات المائية وفى كـــل صـــور الحيـــاة المختـــلفة والمـــبيدات قد تصل إلى الإنسان وحيواناته المستأنســـة مصـــادفة أو عرضـــا أو عن طريق متبقياتها في الغذاء و الماء والهـــواء، وتعـــتمد سمية المبيدات على التركيز الذى يصل إلى الكائن الحى، كمـــا أن التركيز السام للكائن الحى يتوقف على عملية الامتصاص والتوزيع والميتابوليزم والإخراج لهذا المبيد.

ودراســـة الـــتراكم البيـــئي لتلك المواد السامة يعتمد على العديد من العوامل منها:

أ- كمية المبيدات التى تستخدم كل عام في عمليات المكافحة المختلفة.

ب- كمية المبيد التى يمكن أن تتواجد في مكون معين compartment

جـــــ- قابـــلية كـــل المكونـــات compartments فـــي الـــنظام البيـــئي ecosystem لكي تنقل المادة السامة أو تحطمها أو تتخلص منها.

فإذا كانت كمية المبيدات التى تستخدم سنويا قليلة أو أنها يمكن أن تتحطم فـــي البيـــئة بسهولة فإن الإتزان بين كمية المبيدات التى تضاف للبيئة وبين عمـــلية التخـــلص مـــنها ســـوف يكـــون ســـريعا ويكـــون الـــــ environmental residues لهذه المبيدات غير ضار لأنه قليل جدا، أما إذا تـــزايد معـــدل إســـتخدام هـــذا المـــبيد ممـــا يقلل من مقدرة مكونات البيئة ecosystem compartments عـــلى تحطيـــم هـــذه الكميـــات العالية من المـــبيدات، فإنه من الطبيعي أن تتراكم تلك المبيدات في البيئة ويصبح هناك عـــدم اتـــزان بيـــن تطبيق المبيدات وإضافتها إلى البيئة وبين معدل التخلص منها.

وبما أن المبيدات يمكن أن تختزن داخل جسم الثدييات في الـ peripheral compartments نجد أن المبيدات الهيدروكربونية المكلورة عند تطبيقها على التربة فإنها تختزن لفترات طويلة جدا في التربة، حيث وجد أن تطبيق تلك المبيدات الهيدروكربونية بمعدل 4-6 lb / acre يحتاج إلى فترة تصل إلى ٥ سنوات للوصول إلى مرحلة الإتزان.

والمبيدات لا تظل في مكون التربة فقط ولكنها تنتقل إلى مكونات بيئية أخرى مثل الماء بواسطة عمليات الـ run off وتتركز في النظم المائية وتنتقل إلى الكائنات الحية التى تعيش في هذه المياه ويحدث للمبيد تراكم bioaccumulation خلال السلسلة الغذائية المعروفة ويتخزن المبيد في أنسجة هذه الكائنات الحية، وعلى ذلك يحتوى الـ ecosystem على العديد من المكونات حيث يمثل الماء نفسه central compartment حيث يصل إليه المبيد بكميات كبيرة وفى نفس الوقت يحدث إنتقال للمبيد من الماء إلى أماكن التخزين storage والتى تعتبر في هذه الحالة peripheral compartment مثل حبيبات الطين التى يمكن أن يدمص عليها المبيد، أو النباتات المائية الصغيرة التي يمكن أن تمتص جزء من المبيد أوالكائنات الدقيقة التى تعيش في الماء والتى تأخذ قدر من هذا المبيد أو المفترسات predators التي تتغذى على كائنات مائية دقيقة وبذلك يصل إليها المبيد ، ويمكن نظريا إعتبار أن الكائنات الدقيقة التى تعيش في الماء تتكون من عدد كبير جدا من الـ compartments ويمكن لكل كائن حي أن يتزن بسهولة مع البيئة المحيطة به وهى الماء ويخزن فقط كمية قليلة من المبيد لأنه يحتوى على دهون قليلة جدا ويمكن أن نتصور أنه خلال السلسلة الغذائية هناك كائنات أكبر تتغذى على تلك الكائنات الصغيرة والتى بداخلها مبيد مختزن وبذلك تزداد أو تتراكم كمية المبيد داخل جسم هذا الكائن

المفترس predator مما يزيد من حجم التخزين عنده وبذلك يزداد حجم الـــ peripheral compartment.

وتعتـــبر الـــ Environmental pharmacokinetic studies عملية معقدة بالمقارنة بـــ Mammalian pharmacokinetic studies لأنها تشتمل عـــلى التحلل الضوئي للمبيد والتحطم والتبخير والتطاير والإنتقال من مكون إلى آخـــر بالإضـــافة إلى إشـــتمالها أيضا على التحطم داخل جسم الحيوانات والكائـــنات الحيـــة الدقيقـــة والنباتات إلى آخره بالإضافة إلى اختفاء المبيد disappearance خـــلال المكونـــات البيـــئية المختلفة مثل الهواء والأنهار والـــبحار والمحيطـــات وغيـــرها، وهـــذا يعكس لنا مفهوم المكونات البيئية المفتوحة open compartment models.

٧-٣- معدلات التخلص من المواد السامة

Kinetics of elimination

تســـتخدم دراسات حركية المبيدات فى الجسم فى قياس كمية ومعدل امتصـــاص وتوزيـــع وميتابوليزم وإخراج تلك المبيدات، ثم تستخدم بعد ذلك نتائج تلك الدراسات في إشتقاق معادلات حسابية لتقدير معدل توزيع وإخراج جـــرعات أخرى من تلك المبيدات ومن المعروف أن معظم المبيدات لابد أن تـــتحور إلى صورة تشبه تلك التى تخرج عليها المواد الموجودة طبيعياً فى جســـم الكـــائن الحى endogenous substances حتى تخرج بسهوله من الجســـم مع أنه يبدو أن معظم المبيدات المصنعة حديثا يمكن إخراجها بدون نظـــام فســـيولوجى خـــاص، وهكـــذا نجد أن المواد الغريبة xenobiotics الممتصـــة داخـــل الجسم يحدث لها ميتابوليزم أولاً لتتحول إلى صورة أكثر قطـــبية وهى الصـــورة التى تسهل خروج تلك المادة السامة من خلال الكلية renal excretion أو الكـــبد biliary excretion، كمـــا توجـــد طرق أخرى يتخـــلص بهـــا الجســـم من المبيدات مثل نقلها عبر المشيمة إلى الأجنة أثناء

الحمل placental transfer أو إخراجها مع اللبن milk excretion أو أثناء عملية التنفس respiratory excretion، وفي النهاية يمكن القول أن جميع إفرازات الجسم secretions يمكن أن تسهم فى عملية التخلص من المبيدات من الجسم ويستخدم المصطلح العام المسمى دراسة الإتزان الكامل Complete balance study فى وصف سمية المبيد أو وصف تخلص الجسم من المبيد كلية وكذلك نواتج تحوله، وتعتبر نتائج معدلات وطرق إخراج وتخزين المبيدات وكذلك النسبة بين تركيزها فى الدم إلى الأنسجة وتركيزها عند حالة الثبات Steady state ومعدلات تناقصها بعد ذلك من النتائج الهامة جداً عن ميتابوليزم المبيدات وهذه المعلومات تسهل لنا التنبؤ بأضرار المبيدات التى لها تأثيرات مزمنة كما تساعد فى اختيار المبيدات الآمنة والإمتناع عن استخدام البعض الآخر منها، كما أن معرفة العوامل التى تتحكم فى معدلات وطرق إخراج المبيدات تعتبر جزء مكمل لهذه الدراسة.

إن التخلص من معظم المواد الغريبة من جسم الكائن الحى تتم طبقا لتفاعلات الرتبة الأولى First-order processes حيث يتناسب معدل التخلص من المادة السامة طردياً مع تركيزها، ولكن عندما يزداد تركيز المادة السامة فى الجسم إلى درجة التشبع فإن عمليات التخلص منها تتم بمعدل ثابت مهما زاد التركيز وذلك لأن العمليات التى تؤدى إلى إزالة المادة السامة مثل عمليات التحور الكيمائى metabolism وكذلك عمليات النقل النشط active transport وعمليات إرتباط المواد السامة مع البروتين protein binding لها سعة محددة وبذلك يمكن أن يحدث لها تشبع عند زيادة تركيز المادة السامة، وعلى ذلك عندما يكون تركيز المادة السامة أقل من درجة التشبع فإن عملية التخلص منها يتم عن طريق تفاعلات الرتبة الأولى بينما إذا زاد التركيز عن درجة التشبع فإن تناقص المادة السامة يسلك

تفـــاعلات الرتـــبة الصفرية zero-order process حيث يصبح معدل إزالة المـــبيد ثـــابت مهمـــا زاد تركيـــزه، وهذه العملية هامة جداً فى مجال سمية المـــبيدات لأنهـــا توضـــح أن الجسم يتناول المادة السامة بطريقة تعتمد على تركيـــزها وذلـــك قد يحدد الجرعة التى تصبح عندها المادة الكيماوية ضارة بالجسم.

٧-٤- الأنماط المختلفة لحركية المواد السامة
Pharmacokinetic Models

مـــن المعـــروف أن التخلص من المبيدات يكون نتيجة لكل العمليات الميـــتابوليزمية والإخراجية وكلها تعتمد على فترة نصف العمر للمادة السامة elemination half-life ويعتبر شرح حركية المبيدات pharmacokinetics المشـــتملة أثـــناء عملية التخلص من المبيدات فرع متخصص جداً فى مجال ســـمية المـــبيدات، ويمكن تقسيم الجسم من الناحية الفسيولوجية إلى مكونات compartments والـــتى يمكـــن أن توضـــح أجزاء منفصلة مثل الدم والكبد والبول وهكذا ، وتلك المكونات Compartments ليس لها صفة فسيولوجية أو تشـــريحية معيـــنة ولكـــنها توضـــح كل المناطق خلال الجسم والتى لها خصـــائص متشابهة فى حركية مادة سامة معينة، وترجع أهمية تلك الأنماط إلى تقديـــر إمتصـــاص وتوزيـــع وتحورات وإخراج المادة السامة مع الزمن والتى تعطينا فى النهاية معلومات نسبية عن السمية النهائية للمبيد ، بالإضافة إلى ذلـــك فإن العمليات الطبيعية مثل الانتشار والانحلال والتداخلات الطبيعية مع جوانب الاستقبال receptor sites تؤخذ أيضا فى الإعتبار.

٧-٤-١ - النمط الأحادى الوجه One-compartment model

النمط الأحادي هو أبسط الأنماط حيث يصور الجسم كله على أنه وحدة فردية متجانسة one compartment، هذا النمط مفيد جدا خاصة في تتبع حركية المبيدات في الدم و البلازما والسيرم وكذلك يفيد في معرفة التخلص من المبيدات في البول وذلك في حالة المبيدات التي تتوزع سريعاً بين البلازما وسوائل الجسم الأخرى و الأنسجة الغنية بالدم ، وإذا افترضنا أن الجسم يتصرف كنمط أحادى الوجه فإن ذلك لا يعنى أن تركيز المادة السامة في جميع أنسجة الجسم المختلفة وعند أي زمن يكون متساوى ولكن النمط الأحادى الوجه يفترض أن أي تغيرات تحدث في تركيز المبيد في البلازما تعكس كميا التغيرات التي تحدث في تركيز المبيد في النسيج وأن معدل التخلص من المادة السامة من الجسم عند زمن معين يتناسب طردياً مع تركيزها في الجسم عند نفس الزمن، ويوجد ثابت لهذا المعدل يسمى ثابت معدل الإزالة Elimination rate constant ووحداته هي (دقيقة)$^{-١}$، (ساعة)$^{-١}$، (يوم)$^{-١}$.

ويمكن أن نحصل على نمط أحادى الوجه إذا كانت العلاقة بين الزمن ولوغاريتم تركيز المادة السامة تعطى خط مستقيم – أحادى الوجه monophasically أو يسمى أحادي الأس monoexponential والسبب في أنها أحادية الوجه هو أن الوصول إلى مرحلة إتزان المادة السامة بين الأنسجة يكون سريع جداً وأن المادة السامة لا تميل إلى التراكم أو الإختزان أو الإرتباط بكميات معنوية. وثابت معدل التخلص من المادة السامة elimination rate constant (k) يمكن تقديره من ميل الخط المستقيم الذى نحصل عليه من العلاقة البيانية السابقة.

$$\text{الميل} = \frac{-K}{2.303}$$

أو يمكـــن تقديـــر هـــذا الـــثابت بطـــريقة أســـهل باستخدام المعادلة $K=0.693/ t_{0.5}$

حيث أن $t_{0.5}$ هى فترة نصف العمر للمبيد ويمكن استخراجها من العلاقة الخطية السابقة والتى تربط الزمن مع لوغاريتم تركيز المبيد وذلك بحساب الفرق بين الزمن عند تركيز معين للمادة السامة والزمن الذى يقل عنده هذا التركيز إلى النصف، والنمط الأحادي الوجه يذكر أنه مفتوح open model لأن ذلك يعنى أن المادة السامة تخرج من الجسم، ويتناقص تركيز المادة السامة فى الأنسجة بنفس قيمة $t_{0.5}$ التى يتناقص بها فى البلازما وتكون النسبة بين تركيز المادة السامة فى النسيج إلى الدم نسبة ثابتة وبمعرفة هذه النسبة يمكن حساب تركيز المادة السامة فى النسيج بمعرفة تركيزها فى البلازما.

ويمكـــن تمـــثيل هذا النمط الأحادي الوجه أو الأحادي الأس بمعادلة رياضـــية خاصة تسمى Mathematical model for one compartment system

$$F_t = A_\circ \ e^{-\alpha t}$$

حيث F_t عبارة عن مستوى المبيد في الجسم عند زمن t

α عبارة عن ثابت معدل إختفاء المركب elimination rate constant

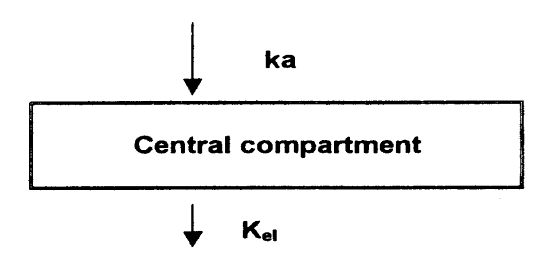
$A_\circ$ عبارة عن تركيز المبيد في الجسم عند الزمن صفر أي بعد الحقن مباشرة

ويـــتم الحصـــول عـــلى قيمة $A_\circ$ من المنحنى بمد الخط الذي يربط العلاقـــة بيـــن لوغاريـــتم التركيز والزمن إلى الخلف back extrapolation حـــتى يصـــل الخط إلى الزمن صفر وهنا يتم قراءة التركيز عند نقطة إلتقاء الخط مع الزمن صفر فيكون هو $A_\circ$

ويمكن حساب قيمة (α) من المعادلة التالية:

$$\alpha = 0.693 / t_{0.5\alpha}$$

ويمكن توضيح هذا النمط الأحادي بالرسم التخطيطي التالي:



(Fig. 7-2) Schematic representation of a one-compartment open model system, where: ka is the absorption rate constant and K_{el} is the elimination rate constant.

وكذلــك يمكن رسم العلاقة الخطية بين الزمن وتركيز المادة السامة باســتخدام ورق نصــف لوغاريتمي semi-log paper كما هو موضح في الشكل التالي:

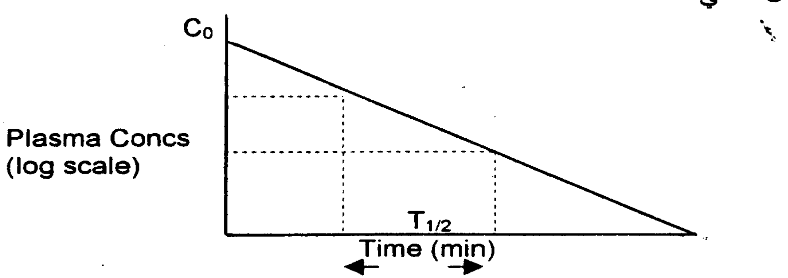


Fig (7-3): Schematic representation of the concentration of a Chemical in the plasma as a function of time.

ويوجــد بعــض المدلــولات أو المصطلحات الهامة جدا في مجال حركية المبيدات pharmacokinetics داخل جسم الكائن الحي وهي:

Apparent volume of distribution (Vd)

وهو يوضح العلاقة بين تركيز المادة السامة في البلازما أو الدم وتركيزها في الجسم ويمكن حساب هذه القيمة رياضيا بإستخدام المعادلة التالية:

$$Vd = i.v.\ dose\ /\ C_o$$

حيث C_o عبارة عن تركيز المبيد في البلازما بعد الحقن مباشرة ، وهذه القيمة يمكن الحصول عليها مباشرة من المنحنى كما شرحنا سابقا وذلك بعد مد الخط الذي يربط العلاقة بين لوغاريتم التركيز والزمن إلى الخلف back extrapolation حتى يصل الخط إلى الزمن صفر فيكون هذا التركيز هو C_o

Clearance (Cl)

وهو عبارة عن كمية أو حجم الدم أو البلازما الذي يتم تنقيته من المبيد بالنسبة لوحدة الزمن أي عدد المليلترات من الدم التى يتم تخليص المبيد منها في الدقيقة الواحدة ويعبر عنه بالوحدات التالية x ml of blood or plasma / min وكلما كانت قيمة Cl كبيرة يدل ذلك على أن المبيد سريع الخروج من الجسم، وإذا كانت صغيرة فإن المبيد يكون بطئ في الخروج من الجسم أما إذا كانت هذه القيمة تساوى صفرا فإن ذلك يعنى أن المركب لا يتم إخراجه من الجسم، ويمكن حساب هذه القيمة رياضيا بإستخدام المعادلة التالية:

Renal clearance = Renal excretion rate constant X Vd

Area under the curve (AUC)

وتمثل تركيز أو كمية المبيد تحت المنحنى الذي يمثل العلاقة بين الزمن و لوغاريتم تركيز المبيد في الدم، ويمكن حساب هذه القيمة بأكثر من طريقة:

١- إستخدام الـــ planimeter لقياس المساحة تحت المنحنى.

٢- قص مساحة الورقة تحت المنحنى ثم وزنها Cut and weight

٣- تقسيم المساحة تحت المنحنى إلى أشكال هندسية يمكن حساب مساحتها ثم جمع هذه المساحات معا وتسمى هذه الطريقة Trapezoidal rule أي تجميع أشكال هندسية مختلفة مع بعضها البعض.

Bioavailability

وتوضـــح مدى قابلية مبيد معين للإمتصاص في جسم الكائن الحي، ويمكـــن تقديـــر قيمة الـــ oral bioavailability لمبيد معين بأن نحضر فأر تجـــارب مثلا من النوع rat ونعطى له جرعة من المبيد المطلوب إختباره وذلك عن طريق الفم، ثم نحضر فأر آخر rat مماثل للفأر الأول ونعطى له جرعة من نفس المبيد ولكن عن طريق الحقن في الوريد مع مراعاة أن تكون هـــذه الجرعات غير مميتة للحيوان أي أنها أقل من الجرعة القاتلة سواء عن طـــريق البلع أو الحقن، يتم بعد ذلك تقدير قيمة الـــ AUC في كل حالة أي يـــتم حســـاب المساحة تحت المنحنى الذي يمثل العلاقة بين الزمن ولوغاريتم تركيـــز المـــبيد في الدم بعد إعطاء المبيد عن طريق الفم وكذلك بعد إعطاء المبيد حقنا في الوريد ثم نقوم بالتعويض في المعادلة الرياضية التالية:

$$\text{Oral Bioavailability} = \frac{\text{AUC oral}}{\text{AUC iv}} \times \frac{\text{Dose iv}}{\text{Dose oral}}$$

حيث:

AUC oral هي المساحة تحت المنحنى بعد إعطاء المبيد عن طريق الفم

AUC iv هي المساحة تحت المنحنى بعد إعطاء المبيد عن طريق الحقن في الوريد

ولكـــي نعمـــل مقارنة بين سرعة إمتصاص هذا المبيد في الفأر rat وبين حيوان آخر مثل الأرنب نكرر نفس التجربة السابقة على الأرنب حيث

ولكـــي نعمـــل مقارنة بين سرعة إمتصاص هذا المبيد في الفأر rat وبين حيوان آخر مثل الأرنب نكرر نفس التجربة السابقة على الأرنب حيث نعـــطى جرعة فمية واحدة للأرنب الأول ثم نعطى جرعة عن طريق الحقن للأرنـــب الـــثاني ونحســـب قيمـــتي الـــ AUC للمبيد ونعوض في نفس المعادلـــة السابقة، فإذا كانت قيمة oral bioavailability للمبيد المختبر في الفـــأر تمـــثل 86% وفي الأرنب تمثل 14.3% فإن ذلك يعنى أن المركب سريع الإمتصاص جدا في الفأر بينما يكون أقل إمتصاصا في الأرنب.

Relative Residence (R_R)

ويعـــنى النسبة بين متوسط تركيز المبيد في نسيج معين إلى تركيزه فـــي الـــبلازما، وهـــذه القيمة تعكس التراكم النسبي للمبيد في نسيج معين، ويمكن إستخراج هذه القيمة من المعادلة الرياضية التالية:

$$R_R = C_{organ} / C_{plasma} = AUC_{organ} / AUC_{plasma}$$

٧-٤-٢- الأنماط المتعددة الوجه Muli–compartment model

عند دخول المبيدات إلى الدم فإنها تتوزع خلال الجسم على الأنسجة المختلفة فى وقت محدد وخاصة عن حقن المبيد خلال الوريد أى تقديم المبيد الى الـــدم مباشـــرة ، وفى هـــذا النمط نجد أن تركيز المبيد فى البلازما يقل بســـرعة فى الوجه الأول والذى يسمى وجه التوزيع distribution phase بالمقارنـــة بالوجـــه الـــثانى والـــذى يســـمى وجـــه بعـــد الـــتوزيع post-distribution phase، وتناقص تركيز المبيد خلال الوجه الأول يمكن أن يتم خلال دقائق أو ساعات أو حتى أيام، وإذا كان توزيع المبيد له علاقة بـــتيار الـــدم فإن الأعضاء أو الأنسجة التى يصلها كميات كبيرة من الدم مثل الكبد والكلية يصل فيها توزيع المبيد إلى مرحلة الثبات equilibrium بسرعة مـــع الدم، وعند معاملة الحيوان بالمبيد الذى يميل إلى نمط متعدد الوجه عن

طــريق حقنه فى الوريد فإن تركيز المبيد فى كل الأنسجة والسوائل المرتبطة بــالمكون الرئيسى Central compartment يقل بدرجة أسرع خلال الوجه الأول (وجــه الــتوزيع) بالمقارنـــة بالأوجه الأخرى (ما بعد التوزيع) وعلى العكــس مــن ذلك فإن تركيز المادة السامة فى الأنسجة الفقيرة فى الدم مثل العضــلات والأنســجة الــلحمية والأنســجة الدهــنية (المكونــات الطرفية Peripheral compartments) يــزداد أولا حتى يصل إلى ذروته ثم يُبدأ بعــد ذلك فى التناقص خلال الوجه الأول (وجه التوزيع)، وإعتبار أى نسيج أو جــزء مــنه مكونــاً رئيســا أو طرفياً له علاقة بخصائص المادة السامة موضــوع الدراسة، فمثلا المخ يعتبر نسيج غنى فى الدم مع أنه معزول عن الدم بواسطة حاجز الدم – مخ الذى له خصائص دهنية، ولذلك فإن المبيدات الــتى تــذوب فى الدهن يعتبر المخ مكونا رئيسياً لها بينما فى حالة المبيدات القطــبية فإن المخ يعتبر مكوناً طرفياً لها وبذلك نجد أن المخ قد يكون مكون رئيسي أو طرفي على حسب قطبية المادة السامة.

ومعــدل التخلص من المبيدات فى النمط المتعدد الأوجه يشبه النمط الأحــادى الوجه فى إنه يتبع تفاعلات الرتبة الأولى، بالإضافة إلى أن انتقال المبيد بين المكون الرئيسى و المكونات الطرفية يتبع تفاعلات الرتبة الأولى.

٧-٤-٢-١- النمط الثنائى الوجه Two-compartment model

نــد معاملة الكائن الحي بالمبيدات التي تميل إلى النمط الثنائي الوجه فــإن تركيزها فى البلازما وأنسجة الجسم تزداد فى البداية ثم تنخفض سريعاً على مرحلتين biphasically، المرحلة الاولى أو الوجه الأول يوضح توزيع المبيد على أنسجة الجسم المختلفة distribution phase كما ذكرنا والمرحلة الــثانية هى الوجه الخاص بالتخلص من المبيد elimination phase، وفى هذا النمط يصل المبيد إلى المكون الرئيسى central compartment الذى

يـــتكون من أنسجة أو أعضاء غنية جداً فى الدم مثل الكبد والكلية، ونجد أن مستويات المبيد فى كل الأنسجة والسوائل المرتبطة بالمكون الرئيسى تتناقص بمعـــدل سريع فى الوجه الأول (وجه التوزيع) بالمقارنة بالوجه الثانى (وجه الإزالـــة)، وبعـــد مـــرور وقت معين يحدث إتزان بعد التوزيع بين الأنسجة والســـوائل المتعلقة بكل من المكون الرئيسى والمكون الطرفى ثم يعقب ذلك فقـــد فى المادة السامة من الجسم بمعدل ثنائى الوجه، ويلاحظ هنا أن المبيد يمكـــن أن يخـــرج من الوجه الرئيسى أو من الوجه الطرفى أو الإثنين معاً ولكـــنه عادة ما يفترض أن التخلص من المبيدات فى النمط الثنائى الوجه يتم مـــن المكون الرئيسى central compartment وذلك على أساس أن المكان الأساسى لحدوث معظم عمليات الميتابوليزم والإخراج هو الكبد والكلية وهما يعتبران مكونا رئيسيا لأنهما غنيان جداً بالدم، ويمكن تمثيل هذا النمط الثنائي الوجـــه بمعادلـــة حســـابية خاصـــة Mathematical model for two compartment model كما يلي:

$$F_t = A_\circ \ e^{-\alpha t} + B_\circ \ e^{-\beta t}$$

F_t مستوى المبيد في الجسم عند زمن t

α ثابت معدل إزالة المبيد في الوجه الأول

Elimination rate constant of distribution phase

β ثابت معدل إزالة المبيد في الوجه الثاني

Elimination rate constant of elimination phase

$A_\circ$ تركيز المبيد المتبقي في الوجه الأول عند الزمن صفر

Residual concs.

$B_\circ$ تركيز المبيد في الجسم في الوجه الثاني عند الزمن صفر أي بعد الحقن مباشرة

ويمكن توضيح هذا النظام برسم ثلاثة أشكال تخطيطية مختلفة:

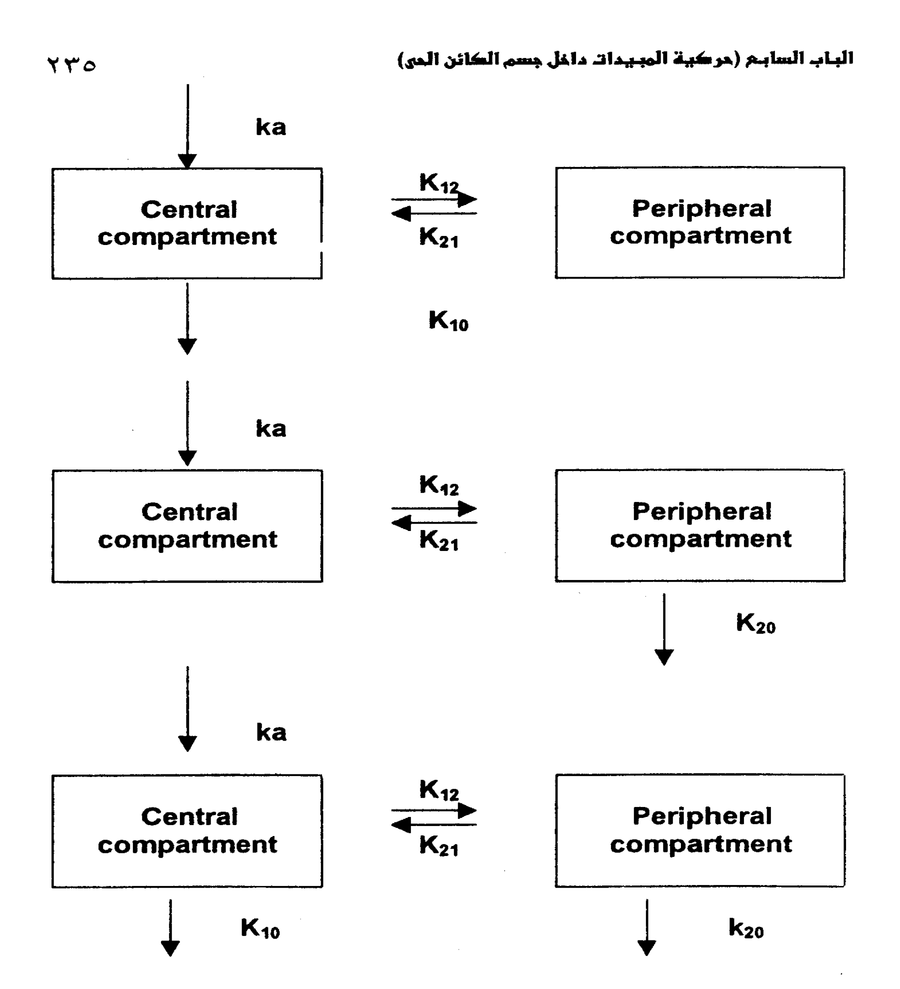


Fig (7-4): Schematic representation of a two-compartment open model system.

K12 تعنى مرور المبيد من الـ central إلى الـ peripheral compartment

K21 تعنى مرور المبيد من الـ peripheral إلى الـ central compartment

K10 تعنى خروج المبيد من الـ central compartment

K20 تعنى خروج المبيد من الـ peripheral compartment

وهنا يتضح أن الفرق بين الثلاثة أنواعٍ يرجع إلى التخلص من المبيد الذي قد يحدث من الدم أو من النسيج أو من الدم والنسيج معا.

ويمكن حساب قيمة (α) من المعادلة التالية

$$\alpha = 0.693 / t_{0.5\alpha}$$

ويمكن حساب قيمة (β) من المعادلة التالية:

$$\beta = 0.693 / t_{0.5\beta}$$

وكذلك يمكن حساب قيم k12 , k10 , k21 بإستخدام المعادلات التالية:

$$K21 = (A_\circ \beta + B_\circ \alpha) / A_\circ B_\circ$$
$$K10 = \alpha \beta / K21$$
$$K12 = (\alpha + \beta) - (K21 + K10)$$

وكذلـــك يمكن رسم العلاقة الخطية بين الزمن وتركيز المادة السامة بإستخدام الورق النصف لوغاريتمي كما هو موضح بشكل (٧-٥):

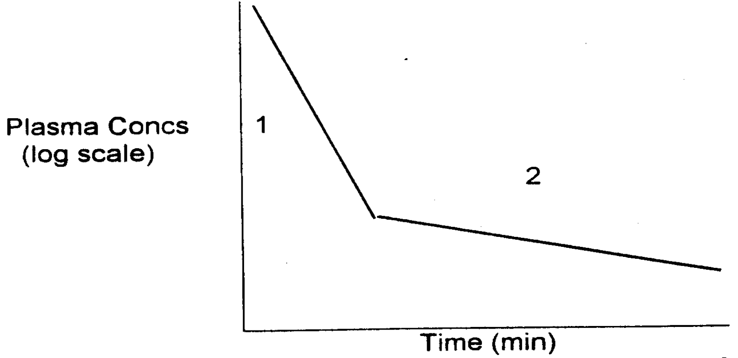


Fig (7-5): Semi logarithmic plot of the concentration of a chemical in the plasma as a function of time after dosing.

ولحســـاب قيمـــتي A_0 & B_0 في المعادلة الحسابية العامة يتم أولا رســـم العلاقـــة بيـــن الـــزمن ولوغاريتم تركيز المبيد في النسيج، ثم يتم حســـاب ما يسمى بـــ residual concentrations وذلك كما هو موضح في المثال التالي في جدول (٧-١):

Table (7-1): Residual concentrations of pesticide

Time (HR)	Plasma concs.	Extrapolated concs.	Residual concs.
0.16	65.03	4.65	60.38
0.50	28.69	4.26	24.43
1.00	10.04	3.73	6.31
1.50	4.93	3.30	1.63
3.00	2.29		
5.00	1.36		
7.50	0.71		
10.0	0.38		

وهنا يتم حساب قيمة B_0 بعمل back extrapolation للوجه الثاني أي لوجه الـــ elimination phase حتى الوصول إلى الزمن صفر ويعتبر التركيز عند هذه القيمة هو B_0 أما بالنسبة لحساب قيمة A_0 فإذا نظرنا إلى الجدول السابق فإن قيم الـــ concentration extrapolated هي عبارة عن تركيزات المبيد على الخط الذي تم مده للخلف والمقابل للأزمنة 0.16 , 0.5, 1.0, 1.5 يتم بعد ذلك طرح كل قيم الـــ extrapolated concentrations مـــن قيم الـــ plasma concentrations المقابلة لها فيكون حاصل الطرح عبارة عن قيم residual concentrations ، وعلى ذلك يكون لدينا كما هو موضح بالجدول السابق أربعة قيم من الـــ residual concentrations مقابلة لأربعـــة أزمـــنة فيتم رسم الخط بين قيم الـــ residual concentrations والأزمـــنة المقابلة فنحصل على خط مستقيم يكون إمتداده حتى الزمن صفر مقابل للتركيز الذي يمثل A_0

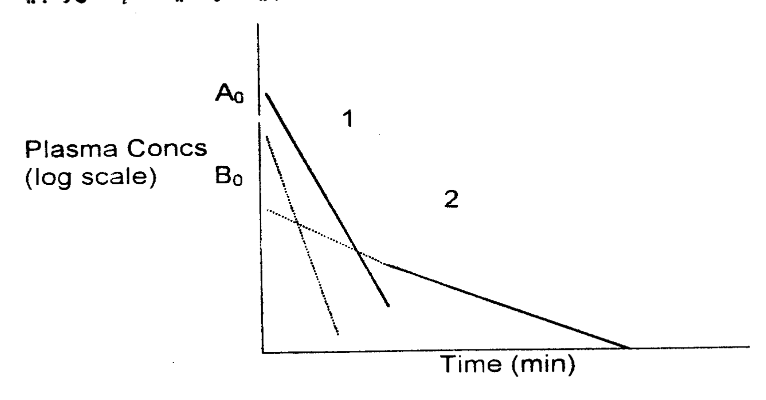


Fig (7-6): Semi logarithmic plot of the concentration of a chemical in the plasma as a function of time after dosing.

٧-٤-٢-٢- النمط الثلاثى الوجه Three-compartment model

وهــنا فى هــذا النمط يوجد ثلاثة مكونات متصلة مع بعضـها البعض وهى:

١ – المكون الرئيسي Central compartment

٢ – المكون الطرفى الأول (ضحل) Shallow peripheral compartment

٣ – المكون الطرفى الثانى (عميق) Deep peripheral compartment

وعادة ما يحدث التخلص من المبيد من خلال المكون الرئيسي وعند عمــل علاقــة بيــن الزمن ولوغاريتم تركيز المبيد الذى يكون له اتجاه نمط ثلاثى الوجه فإننا نحصل على منحنى ثلاثي الوجه حيث أن المبيدات فى هذا الــنمط تتناقص على ثلاثة مراحل ويمثل الوجه الأول والثانى عملية توزيع المــبيد بيــنما يعــبر الوجه الثالث عن التخلص من المبيد. ويمكن تمثيل هذا النمط الثلاثي الوجه بالمعادلة الحسابية التالية:

$$F_t = P\,e^{-\gamma t}\ A_\circ\ e^{-\alpha t} + B_\circ\ e^{-\beta t}$$

α عبارة عن ثابت معدل إزالة المبيد في الوجه الأول

β عبارة عن ثابت معدل إزالة المبيد في الوجه الثاني

γ عبارة عن ثابت معدل إزالة المبيد في الوجه الثالث

كما يمكن توضيح هذا النمط الثلاثي كما هو موضح بالشكل التخطيطي (٧-٧):

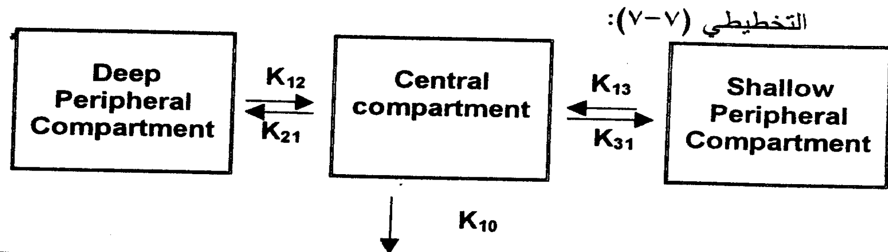


Fig (7-7): Schematic representation of a three-compartment open model consisting of a central compartment, a "shallow" peripheral compartment and a "deep" peripheral compartment.

ويمكن توضيح العلاقة الخطية بين الزمن ولوغاريتم التركيز كما هو موضح بشكل(٧-٨):

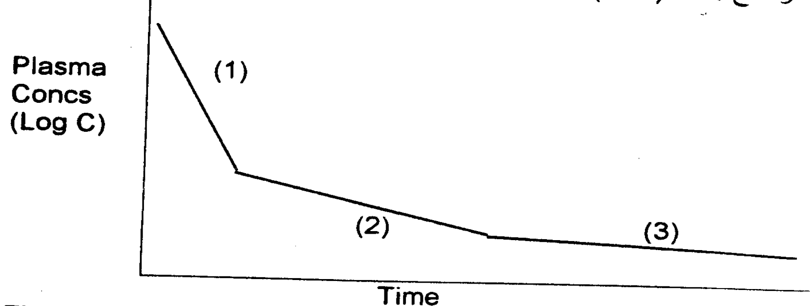


Fig (7-8): Semi logarithmic plot of the concentration of a Chemical in the plasma as a function of time after dosing if the body acts as a three-compartment system and elimination of the chemical obeys first-order kinetics with a rate constant (k_{el}).

الباب الثامن

ميتابوليزم المبيدات

Metabolism of Pesticides

الباب الثامن

ميتابوليزم المبيدات

Metabolism of Pesticides

٨-١ - مقدمة

بعد دخول ونفاذ المادة السامة إلى جسم الكائن الحي فإنها تحمل مع تيار الدم لكي تتوزع على أنسجة الجسم المختلفة على حسب طبيعة التركيب الكيماوي للمبيد وقطبية المبيد وقابلية الأنسجة affinity للإرتباط بالمبيد.

وتقوم الأنزيمات الموجودة داخل جسم الكائن الحي بالتعامل مع هذه المواد السامة كما لو كانت مادة تفاعل لها substrate وتلك هي الطريقة الأساسية التى يحدث بها تحوير وتغيير كيماوي في أي مركب يدخل جسم الكائن الحي سواء كان هذا التغير يؤدى إلى زيادة السمية أو إلى خفضها.

وعلى ذلك فإن الميتابوليزم يؤدى إلى حدوث أحد عمليتين:

الأولى: عملية تنشيط للمادة السامة activation وبذلك تزداد سمية المادة بالمقارنة بالمركب الأصلي.

الثاني: عملية تقليل السمية detoxification وبذلك تقل سمية المركب عن ما كانت عليه.

٨-٢ - أوجه الميتابوليزم Metabolic phases

يتكون الميتابوليزم بصفة عامة من وجهين:—

الوجه الأول: phase-one reaction

ويشتمل هذا الوجه على عمليات الأكسدة والإختزال والتحلل المائي التى تحدث للمادة السامة داخل جسم الكائن الحي.

الوجه الثاني phase-two reaction

ويشـــمل حـــدوث إقـــتران بين المادة السامة أو نواتج تحويراتها مع المـــواد الطـــبيعية الموجـــودة داخـــل جســـم الكـــائن الحـــي مـــثل endogenous substances ومنها السكريات والأحماض الأمينية وغيرها وينتج عن هذا الإقتران نواتج عالية الذوبان في الماء مما يسهل خروجها من الجسم.

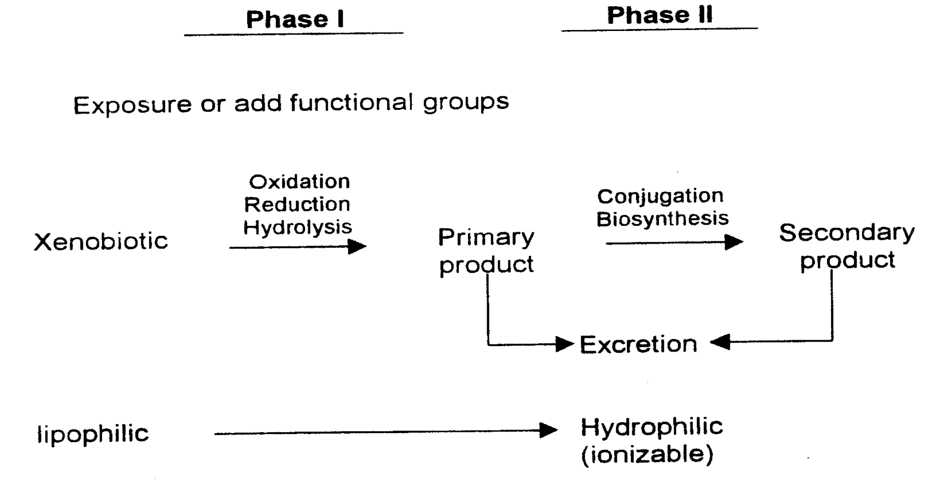


Fig (8-1): Integration of phase I and II biotransformation reactions

٨-٣- تفاعلات الأكسدة والإختزال والتحلل المائي

Phase-one reactions

جميـــع الـــتفاعلات التى تحدث هنا سواء كانت أكسدة أو إختزال أو تحلل مائي تؤدى في النهاية إلى وجود مجاميع قطبية في الجزئ ، وسوف نستعرض فيما يلي أمثلة لهذه التفاعلات:

٨-٣-١- تفاعلات الأكسدة Oxidation Reactions

تــتم تفــاعلات الأكســدة بواسطة أنزيمات الــ mixed function oxidases (MFOs) والمعروفة بـ microsomal monooxygenations (oxidases) وذلــك نســبة إلى تواجدهــا فــي ميكروســومات الخــلية. والميكروســومات microsoms يقصــد بها هنا جزء من مهروس الخلية fraction of cell homogenate الذي يترسب بعمليات طرد مركزي عالية لـــ postmitochondrial supernatant وكذلك تتم الأكسدة بواسطة الــ mitochondrial oxidations والــتى تسمى أيضا بــ nonmicrosomal oxidations

Microsomal monooxygenations or microsomal MFOs

بصــفة عامة وتحت الظروف الداخلية *in vivo* فإن الأكسدة بواسطة أنــزيمات MFO تنشــط في وجود NADPH والأكسيجين الجزيئي، حيث تــتم الأكسدة في هذه الحالة عن طريق إضافة ذرة أكسيجين واحدة إلى المادة الســامة وتخــتزل الــذرة الأخــرى الباقية من جزيء الأكسيجين إلى ماء، والإليكترونات المشتركة في إختزال الــ Cytochrome P-450 or FAD مشــتقة مــن الــ NADPH ولذلــك يمكــن كتابة المعادلة العامة لعملية monooxygenation كالآتي:

$$\underset{pesticide}{RH} + O_2 + NADPH + H^+ \xrightarrow[p\text{-}450]{cytochrome} ROH + NADP^+ + H_2O$$

وعملية الــ monooxygenation للمادة السامة يمكن تنشيطها أو تحفيزها من خلال نظامين هما:

1. Cytochrome P-450 dependent monooxygenase system
2. FAD – containing monooxygenase

وكـــلا الـــنظامين يوجـــد فـــي الشـــبكة الإندوبلازميـــة endoplasmic reticulum للخـلية وعموما يتم عزل الميكروسومات من الشـبكة الإندوبلازمية للخلية وذلك بعمل طحن للخلايا ثم تجرى عملية طرد مركزي لـــ postmitochondrial supernatant fraction على سرعات عاليـةٍ تصـــل إلى 105,000 g لمـــدة ساعة، وبالتالي فإن الميكروسومات المعـــزولة من الشبكة الإندوبلازمية تتكون من نوعين: ميكروسومات خشنة rough microsomes، ميكروســومات ناعمـــة smooth microsomes، وعـــلى الـــرغم من أن كل من الميكروسومات الخشنة والناعمة تحتوى على سيتوكروم cytochrome P-450 نجد أن النشاط النوعي specific activity للسيتوكروم المعزول من الميكروسومات الناعمة يكون أعلى.

Cytochrome P- 450–Dependant monooxygenase system:

إن معـــنى cytochrome P-450 هـــو حويصـــلات تشـــبه الصـــبغة وتحـــتوى عـــلى الســـيتوكروم وهى ليست صبغة، ويعرف الـــ cytochrome P-450 بأنـــه إرتباط أول أكسيد الكربون مع الـــ pigment الـــتى تحـــتوى عـــلى الســـيتوكروم ويســـمى هـــذا الإرتـــباط The carbon monoxide – binding pigments of microsomes ويـــرجع الرقم ٤٥٠ إلى أن أعلى إمتصاص لهذا المعقد الناتج عن إرتباط أول أكسيد الكربون مع السيتوكروم CO complex with the reduced cytochrome يكـــون عـــند طول موجة ٤٥٠ نانوميتر وذلك عند تقديره لونيا.

ويعتـــبر الكـــبد في الثدييات من أغنى مصادر الـــ cytochrome P- 450 والأكـــثر نشـــاطا فـــي أكســـدة المـــواد الســـامة عـــن طـــريق عمـــل monooxygenation ويوجد الـــ cytochrome P- 450 والمكونات الأخرى لـــنظام الأكســـدة monooxygenase فـــي الجـــلد والرئة والأمعاء والكلى والمشـــيمة والخصـــية والمـــبيض وكـــبد الأجنة والصفائح الدموية والجهاز

العصـــبي، أما في الإنسان يوجد الـــ cytochrome P-450 في كبد الأجنة والكـــبار وفى المشيمة والكلية والخصية وغدة الأدرينالين والجلد والصفائح الدموية والليمف.

وعـــلى الرغم من أن السيتوكروم cytochrome P-450 يوجد فـــي العديد من الأنسجة إلا أن دوره في عملية الأكســـدة يختلف من نسيج لآخر، فنجد أن السيتوكروم المعزول من الكبد liver cytochrome P-450 يؤكســد العديــد مـــن المواد السامة، بينما نجد أن السيتوكروم المعزول من الجلد أو الأمعاء skin or intestine cytochrome P-450 يؤدى فقط إلى أكســدة الحلقات العطرية aryl hydrocarbon hydroxylation وذلك يرجع لنشاط أنزيم aryl hydrocarbon hydroxylase، ومن ناحية أخرى نجــد أن دور ميكروســومات المشيمة في أكسدة المواد الغريبة في المرأة الحامل يكون ضئيل جدا بينما إذا كانت هذه المرأة مدخنة فإن ذلك يؤدى إلى تنشــيط وتحفيز أنزيم الـــ aryl hydrocarbon hydroxylase وتسهل أكسدة المـــواد الغريبة، وبذلك يمكننا القول أن السيتوكروم P-450 هو المفتاح الذي تستخدمه أنزيمات الـــ MFOs في التخلص من المواد السامة.

Cytochrome P-450 is the key element of the microsomal mixed-function oxidase system which participates in the detoxification of xenobiotics.

والمـــبيدات تتداخل مع الـــسيتوكرم إما بطريقة مباشرة حيث تعمل المبيدات كمادة تفاعل أو تعمل كمثبط للسيتوكروم substrate or inhibitor وقـــد تتداخل المبيدات مع السيتوكروم بطريقة غير مباشرة حيث تعمل كمادة محفـــزة للســـيتوكروم inducer وفى حـــالات عديـــدة تتداخل المبيدات مع الســـيتوكروم بالطريقـــتين معـــا فهـــي تـــبدأ أولا كمثبطات ثم تعمل تنشيط للســـيتوكروم، والســـيتوكروم يشـــبه الكلوروفيل في التركيب الجزيئى ولكن

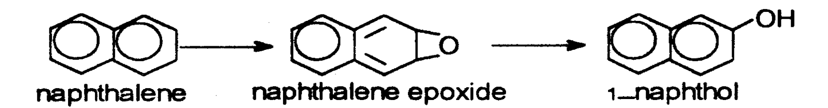
يختلف عنه في وجود ذرة حديد بدلا من الماغنسيوم. وعند دخول أي مادة غريبة في الجسم فإن مستوى الـ MFOs يزداد لكي يعمل عملية أكسدة لتلك المواد الغريبة.

Cytochrome P450 dependant monooxygenase reactions:

على الرغم من أن تفاعلات الـ microsomal (MFOs) monooxygenase تشابه الدور الذي يلعبه جزيء الأكسيجين في عملية الأكسدة بذرة واحدة فقط وكذلك في إعطاء الإليكترونات اللازمة للتفاعل فإن هذه الأنزيمات غير متخصصة لأن كل من مواد التفاعل والنواتج تنقسم إلى أقسام كيماوية كثيرة ، وينقسم نشاط هذه الأنزيمات في الأكسدة إلى أقسام مختلفة مثل:

1- Epoxidation and Aromatic Hydroxylation
2- Aliphatic Hydroxylation
3- Aliphatic Epoxidation
4- Dealkylation: O- , N-, and S- Dealkylation
5- N-Oxidation
6- Oxidative Deamination
7- S-Oxidation
8- P-Oxidation
9- Desulfuration and Ester Cleavage
10- Methylenedioxy Ring Cleavage

Epoxidation and Aromatic Hydroxylation:



Aliphatic Hydroxylation:

من المعروف أن المركبات الأليفاتية مثل :

n-butane, n-pentane, n-hexane وكذلك المركبات الأليفاتية الحلقية alicyclic مثل الـ cyclohexane تتأكسد إلى كحولات، وكذلك السلسلة

الألكيـــلية في المركبات العطرية تتأكسد في أكثر من موضع ، فمثلا نجد أن n-propyl benzene يتأكســـد في الأرنب في أي من الثلاثة ذرات كربون الموجودة في سلسلة البروبايل الجانبية ليعطى الآتي:

$$C_6H_5\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_3 \xrightarrow[\text{oxidation}]{\text{alpha}} C_6H_5\text{-}CH(OH)\text{-}CH_2\text{-}CH_3$$

n-propyl benzene → ethyl phenyl carbinol

$$C_6H_5\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_3 \xrightarrow[\text{oxidation}]{\text{beta}} C_6H_5\text{-}CH_2\text{-}CH(OH)\text{-}CH_3$$

n-propyl benzene → benzyl methyl carbinol

$$C_6H_5\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_3 \xrightarrow[\text{oxidation}]{\text{gama}} C_6H_5\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2OH$$

n-propyl benzene → 3—phenyl propan-1-ol

Aliphatic Epoxidation

aldrin $\xrightarrow{\text{epoxidation}}$ dieldrin

$$CH_3\text{-}CH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}CH_2\text{-}CH_3 \xrightarrow{\text{epoxidation}} CH_3\text{-}CH_2\text{-}\overset{O}{CH\text{—}CH}\text{-}CH_2\text{-}CH_3$$

3-hexene → n-hexane epoxide

وفي هذين التفاعلين نجد أن المركبات الأليفاتية الحلقية والمفتوحة والتى تحتوى على روابط غير مشبعة يمكن أن تتاكسد كمرحلة وسطية إلى epoxide

Dealkylation: O-, N-, and S- dealkylation :

Dimethoate

Methiocarb

Schradan

وعموما في كل عمليات dealkylation يكون إزالة الميثيل أسهل من الإيثيل أسهل من البيوتريل وهكذا.

N-Oxidation :

Schradan

Oxidative deamination:

S-Oxidation :

Aldicarb

Demeton

O_2

Demeton sulfoxide

Demeton sulfone

P-Oxidation :

$R_1R_2P-R_3 \longrightarrow R_1R_2P(=O)-R_3$

Trisubstituted phosphine → Phosphine oxide

Desulfuration and ester cleavage:

تعـتمد سمية بعض المبيدات الفوسفورية التى تحتوى على مجموعة P=S عـلى تحويـلها إلى مجموعة P=O على سطح أنزيم أسيتايل كولين إسـتيريز AChE وهـذا الـتفاعل معروف جدا فى حالة مبيد الباراثيون وكذلك كسر رابطة الإستر فى المركبات الفوسفورية يرجع إلى عملية الـ oxidative dearylation وهـذا الـتفاعل يـتم بواسـطة الـ cytochrome P- 450 – dependant monooxygenase ويحتاج الى NADPH ، O_2 ويثبط هذا التفاعل بواسطة CO

$(C_2H_5O)_2P(=S)-O-C_6H_4-NO_2 \xrightarrow{MFO} (C_2H_5O)_2P(=O)-O-C_6H_4-NO_2 + :S$

parathion → paraoxon + active sulfer

$(C_2H_5O)_2P(=O)-O-C_6H_4-NO_2 \xrightarrow{H_2O} (C_2H_5O)_2P(=O)-OH + HO-C_6H_4-NO_2$

paraoxon → diethyl phosphate + nitrophenol

بعـض المـبيدات الفوسـفورية phosphates وكـل الفوسفونات phosphonates تنشـط بفعـل Cytochrom P-450 and FAD-containing monooxygenase

Microsomal FAD-containing monooxygenase:

الأميــنات الثالــثية Tertiary amines مــثل trimethyl amine and dimethyl aniline تــــتحول الى N-oxides بواســـطة أنـــزيم amine oxidase وهــو microsomal ولكـــنه لا يعـــتمد عـــلى cytochrome P-450 ويعــرف بـــ microsomal FAD-containing monooxygenase ويعـــتمد أيضـــا عـــلى O_2 & NADPH ويمتاز هذا الأنـــزيم بـــأن له مـــواد تفاعل كثيرة بالمقارنة بالــ cytochrome p-450 فهو يعمل على الأمينات الثانوية والثالثية والعديد من المركبات الكبريتية مثل sulfides , thioethers, thiols, thiocarbamate ووجـــد حديـــثا أن هذا الأنـــزيم أيضـــا يهـــاجم المركبات الفوسفورية فى حالة الــ phosphines وكذلـــك له دور فى تنشـــيط الــــ phosphonates وتحويـــلها الى الـــ oxons المقابل.

Examples of oxidations catalyzed by the microsomal FAD-containing monooxygenase:

$$(C_2H_5O)_2P(=S)\text{-}S\text{-}CH_2\text{-}S\text{-}C_2H_5 \rightarrow (C_2H_5O)_2P(=S)\text{-}S\text{-}CH_2\text{-}S(=O)\text{-}C_2H_5$$

phorate → phorate sulfoxide

$$(C_6H_5)_2P\text{-}CH_3 \rightarrow (C_6H_5)_2P(=O)\text{-}CH_3$$

diphenyl methyl phosphine → diphenyl methyl phosphine oxide

Nonmicrosomal oxidations:

بالإضـــافة إلى أنـــزيمات monooxygenases الموجـــودة فى الميكروســـومات والمســـئولة عن عمليات الأكسدة للمواد السامة داخل جسم الكـــائن الحى فإنه توجد أنزيمات أخرى تقوم بعملية الأكسدة ولكنها توجد فى الميتوكوندريا ولا توجد فى الميكروسومات، ومنها ما يلى:

Alcohol Dehydrogenase

وهـــذا الأنزيم يحفز عملية تحويل الكحول الى الألدهيد المقابل أو الى الكيتون كما هو موضح فى المعادلة التالية:

$$RCH_2OH + NAD^+ \longrightarrow R\,CHO + NADH + H^+$$

وقـــد يســـتخدم هذا الأنزيم أى من NAD or NADP كمعاون له Co-enzyme ولكن التفاعل يكون بطئ جدا إذا إستخدم NADP.

وأكســـدة الكحـــول الى ألدهيد تعتبر عملية تنشيط لأن الألدهيد عالي الســـمية ويذوب فى الدهن ولا يخرج من الجسم ولكن إستمرار الأكسدة الى الحمـــض الكربوكســـيلى تعتبر إزالة للسمية لأن المركب يخرج من الجسم بسهولة وتزداد ذائبيته فى الماء.

وأكســـدة الكحـــولات الأولية أسرع وأسهل من الكحولات الثانوية أما الكحولات الثالثية فإنها صعبة الأكسدة جدا ، ويثبط فعل هذا الأنزيم بواسطة pyrazole or imidazole

Aldehyde Dehydrogenase

هـــذا الأنـــزيم يشـــجع تكويـــن الأحمـــاض من الألدهيدات الأليفاتية والعطرية وتصبح بعد ذلك هذه الأحماض مادة تفاعل لأنزيمات الإقتران

$$RCHO + NAD^+ \longrightarrow R\,COOH + NADH + H^+$$

Amine Oxidases

1. Monoamine oxidases

$$Cl\text{-}C_6H_4\text{-}CH_2\text{-}NH_2 + O_2 + H_2O \longrightarrow Cl\text{-}C_6H_4\text{-}CHO + NH_3 + H_2O_2$$

p-chloro benzene

2. Diamine oxidases

$$H_2N\text{-}(CH_2)_5\text{-}NH_2 + O_2 + H_2O \longrightarrow H_2N\text{-}(CH_2)_4\text{-}C(=O)\text{-}H + H_2O_2 + NH_3$$

٨-٢-١-١ - بعض الأمثلة العامة لأكسدة المبيدات:

بصـــفة عامـــة المركب الذى يسهل أكسدته فإنه يسهل إزالة سميته، ولكـــن فى بعـــض الحـــالات قد تؤدى أكسدة المركبات إلى تنشيطها وزيادة سميتها.

أكسدة مبيد DDT :

DDT → DDE → dichlorobenzophenone

DDT → kelthane

DDT → DMC

DDT → DDD

DDE: $(Cl\text{-}C_6H_4)_2C=CCl_2$

dichlorobenzophenone: $(Cl\text{-}C_6H_4)_2C=O$

kelthane: $(Cl\text{-}C_6H_4)_2C(OH)\text{-}CCl_3$

DDT: $(Cl\text{-}C_6H_4)_2CH\text{-}CCl_3$

DMC: $(Cl\text{-}C_6H_4)_2C(OH)\text{-}CH_3$

DDD: $(Cl\text{-}C_6H_4)_2CH\text{-}CHCl_2$

ويـــتميز مركب kelthane بأنه غير سام للحشرات ولكنه فعال فقط كمـــبيد أكاروسي أما مركب DDD فهو أقل سمية على الحشرات من DDT ولكـــنه يمتاز بانخفاض سميته على الثدييات ويتفوق على DDT في مكافحة يرقات البعوض، ويتحول مركب DDT الى مركب DDE الأقل في السمية عـــلى الحشرات بفعل أنزيم dehydrochlorinase ويتم ذلك بنزع جزيء HCl مـــن جـــزيء DDT وهذا التفاعل هام جدا في تفسير صفة المقاومة التي ظهرت في بعض الحشرات ضد مبيد DDT.

أما بالنسبة لمركبات الـــ Cyclodiene مثل الألدرين

فـــإن أكســـدتها الى الـــ epoxide يزيد من السمية ولكن إستمرار الأكسدة يحول الإيبوكسيد إلى الـــ dihydrodide وهو أقل في السمية لأنه يخرج من الجسم بسهولة.

Cl
-Cl
H-C-H Cl-C-Cl
-Cl
Cl
Aldrin

Epoxidation →

Cl
-Cl
O H-C-H Cl-C-Cl
-Cl
Cl
Dieldrin

Cl
HO
-Cl
H-C-H Cl-C-Cl
-Cl
HO
Cl
Dihydrodide

أما بالنسبة لأكسدة المبيدات الفوسفورية :

فـــإن عمـــلية الـــ desulfuration للباراثيون وهى عملية أكسدة تعتبر تنشيط لهذا المركب

$$(C_2H_5O)_2P(=S)\text{-}O\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 \xrightarrow{MFO} (C_2H_5O)_2P(=O)\text{-}O\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 + :S$$

parathion → paraoxon + active sulfer

ودائمـــا نجد أن ذرة الكبريت التى تتأكسد هى المرتبطة مع الفوسفور بـــرابطة مزدوجة P=S أما الكبريت المرتبط برابطة فردية -S- لا يتأكسد ولكـــن يحدث له تحلل مائي Hydrolysis أما ذرة الكبريت إذا كانت مرتبطة بـــرابطة فـــردية مع الكربون C-S فإنها تتأكسد إلى sulfoxide and/or sulfoxide كما فى حالة مبيدى phorate & abate

مبيد phorate:

$$(C_2H_5O)_2P(=S)\text{-}S\text{-}CH_2\text{-}S\text{-}CH_2\text{-}CH_3 \longrightarrow (C_2H_5O)_2P(=S)\text{-}S\text{-}CH_2\text{-}S(=O)\text{-}CH_2\text{-}CH_3$$

Phorate → Phorate sulfoxide

$$\longrightarrow (C_2H_5O)_2P(=S)\text{-}S\text{-}CH_2\text{-}S(=O)_2\text{-}CH_2\text{-}CH_3$$

Phorate sulfone

مبيد الـــ abate :

$$C_6H_5\text{-}S\text{-}C_6H_5 \longrightarrow C_6H_5\text{-}S(=O)\text{-}C_6H_5 \longrightarrow C_6H_5\text{-}S(=O)_2\text{-}C_6H_5$$

Abate → Abate sulfoxide → Abate sulfone

وتسمى هذه العملية Thioether oxidation

أكسدة مبيد الشرادان:

عملية الأأكسدة لمبيد الشرادان تعتبر activation

Schradan

ولكن بعد ذلك تحدث عملية O-dealkylation مما يؤدى إلى إزالة السمية.

detoxication

+ HCHO

أكسدة مبيد الدايمثويت:

فـــإن عملية الأكسدة N-oxidation لا تكون تنشيط للسمية ولكنها تـــؤدى إلى تقليل السمية أو إزالتها وذلك لأن أكسدة النتروجين فى الشرادان له علاقة بسطح الأنزيم وذلك بسبب تدخل الفوسفور القريب من النتروجين الذى تم أكسدته P-N فى عملية فسفرة الأنزيم ولكن فى حالة الدايمثويت فـــإن ذرة النتروجين بعيدة عن الفوسفور P-S-C-C-N وهنا تكون أكسدة النـــتروجين ليس لها علاقة بسطح الأنزيم لأنها لا ترتبط على سطح الأنزيم وهـــنا تكون أكسدة الدايمثويت عملية تسهيل لتحلل الجزيء وخروجه وبذلك تقل سميته.

أما بالنسبة للمبيدات الكرباماتية:

من المعروف أن المبيدات الفوسفورية بصفة عامة أكثر سمية لأنزيم AChE مـــن المبيدات الكرباماتية وذلك لأن فترة إرتباطها مع الأنزيم طويلة وبها ظاهرة الإزمان aging بينما نجد أن الكربامات يكون تأثيرها على هذا الأنـــزيم تثـــبيط عكسى بمعنى أن الحشرات التى تتعرض لتركيزات أقل من المميـــتة قـــد تظهـــر عليها أعراض السمية ثم تفيق بعد ذلك نتيجة إنعكاس الـــتأثير التثـــبيطى، كما أن الكربامات تتحلل إلى مشتقات غير سامة وبسرعة وبذلـــك تتخلص منها الأنسجة الحيوانية بدرجة أسرع ولذلك فهي لا تختزن فى الدهـــون بمقارنـــتها بالمركبات الهيدروكلورينية وكذلك مشتقات المبيدات الكرباماتية غير ثابتة فى البيئة القلوية.

معظم العمليات الميتابوليزمية التى تحدث للمبيدات الكرباماتية تعتبر إزالـــة للسمية detoxification ماعدا عملية الـــ S-oxidation فهي التى تعتبر عملية تنشيط للسمية activation

٨-٣-٢- تفاعلات الإختـــزال Reduction Reactions

يوجد عدد كبير من المجاميع الفعالة قابلة لعملية الإختزال مثل:
nitro, diazo, carbonyl, disulfide, sulfoxide, and alkene.

Nitro reduction

ويـــتم بواســـطة أنزيم nitroreductase ومن أمثلة ذلك إختزال الباراثيون

$$(C_2H_5O)_2P(=S)\text{-}O\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 \xrightarrow{\text{nitroreductase}} (C_2H_5O)_2P(=S)\text{-}O\text{-}C_6H_4\text{-}NH_2$$

Parathion

وهــذا التفاعل يعتبر عملية detoxification لأن وجود مجموعة الأميــن NH_2 يســهل خــروج المركب من الجسم وذلك بعد أن يحدث لها quaternerization والــتى يتــبعها بعــد ذلك عملية conjugation مع مركب آخر ليخرج من الجسم.

أمــا فى حالة الأمينات الأروماتية فقد وجد أنها تختزل بواسطة كل من bacterial and mammalian nitroreductase system وهذا التفاعل يحفــز بواســطة cytochrome P-450 بيــنما يثبط هذا التفاعل فى وجود الأكســيجين ولذلـــك فهــــو يحــــتاج إلى ظــــروف لا هوائيـــة anaerobic conditions

Azo reduction

يحتاج أيضا هذا التفاعل إلى ظروف لا هوائية لأنه يثبط بالأكسيجين إلى جانب أنه يثبط أيضا بأول أكسيد الكربون.

$$\underset{\text{azo}}{-N=N-} \longrightarrow \underset{\text{hydrazo}}{-NH-NH-} \longrightarrow NH_2 + -NH_2$$

Disulfide reduction

معظــم هذه التفاعلات يتم على ثلاثة خطوات والخطوة الأخيرة تحفز بإستخدام الجلوتاثيون glutathione reductase

$$XSSX + GSH \longrightarrow XSSG + XSH$$
$$XSSG + GSH \longrightarrow GSSG + XSH$$
$$GSSG + NADPH + H^+ \longrightarrow 2GSH + NADP^+$$

$$(C_2H_5)_2N-C(=S)-S-S-C(=S)-N(C_2H_5)_2 \longrightarrow 2\,(C_2H_5)_2N-C(=S)-SH$$

Disulfiram → Dimethyl dithiocarbamic acid

Ketone & aldehyde reduction

Cl-C6H4-CHO (p-chlorobenzaldehyde) ⟶ Cl-C6H4-CH_2OH (p-chlorobenzyl alcohol)

p -chlorobenzaldehyde ⟶ p -chlorobenzyl alcohol

Sulfoxide reduction

$(C_2H_5O)_2P(=S)$-S-CH_2-S(=O)-C6H4-Cl ⟶ $(C_2H_5O)_2P(=S)$-S-CH_2-S-C6H4-Cl

carbophenothion sulfoxide ⟶ carbophenothion

٨-٣-٣- تفاعلات التحلل المائي Hydrolysis

جميع عمليات التحلل المائي تؤدى إلى إزالة سمية المبيد.

توجـد أنزيمات الـ carboxylesterase and amidases في الدم والأنســجة وفى كل من الـ microsomal and soluble fraction وهذه الأنزيمات تعمل تحلل مائي طبقا للمعادلات العامة التالية:

Carboxylester hydrolysis:

$$R_1\text{-}C(=O)\text{-}O\text{-}R_2 + H_2O \longrightarrow R_1COOH + HOR_2$$

Carboxylamide hydrolysis:

$$R_1\text{-}C(=O)\text{-}N(R_2)(R_3) + H_2O \longrightarrow R_1COOH + HNR_2R_3$$

Carboxythioester hydrolysis:

$$R_1\text{-}C(=O)\text{-}S\text{-}R_2 + H_2O \longrightarrow R_1COOH + HSR_2$$

وعلى الرغم من الإختلاف بين carboxylesterases & amidases فإنــه لا يوجــد أى carboxylesterase ليــس لــه نشــاط مــثل أنزيم amidase أى يعمــل نفس عمله والعكس بالعكس ، ولكنهما يختلفان فقط عــلى حســب طــبيعة المجــاميع المستبدلة R, R', R" وعلى حسب الذرة المجــاورة لمجموعــة الكربوكسيل هل هى O, S, or N وجميع عمليات التحلل المائي تعتبر إزالة لسمية المبيد.

Phosphotriester hydrolysis:

a) Arylester hydrolysis:

$$(EtO)_2P(=S)\text{-}O\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 + H_2O \longrightarrow (EtO)_2P(=S)\text{-}OH + HO\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2$$

Parathion

b) Fluoro hydrolysis:

$$(C_3H_7O)_2P(=O)\text{-}F + H_2O \longrightarrow (C_3H_7O)_2P(=O)\text{-}OH + HF$$

c) O-alkyl hydrolases (Dealkylation enzyme):

$$(CH_3O)_2P(=O)\text{-}O\text{-}CH{=}CCl_2 + H_2O \longrightarrow (CH_3O)(HO)P(=O)\text{-}O\text{-}CH{=}CCl_2$$

DDVP

إذا حدثــت هذه العملية بواسطة الــ microsomal fraction تكون عملية أكسدة وإذا حدثت بواسطة الــ soluble fraction تكون عملية تحلل مائي.

d) Phosphodiester hydrolases:

$$\underset{HO}{\overset{CH_3O}{}}\!\!>\!\overset{O}{\overset{\|}{P}}-O-CH=C\!<\!\!\begin{matrix}Cl\\Cl\end{matrix} \xrightarrow{H_2O} \underset{HO}{\overset{CH3O}{}}\!\!>\!\overset{O}{\overset{\|}{P}}-OH + HO-CH=CCl2$$

e) Carboxylesterases:

$$\underset{CH_3O}{\overset{CH_3O}{}}\!\!>\!\overset{S}{\overset{\|}{P}}-S-\underset{\underset{\underset{O}{\|}}{CH_2-C-O-C_2H_5}}{\overset{|}{CH}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-C_2H_5 \longrightarrow \underset{CH_3O}{\overset{CH_3O}{}}\!\!>\!\overset{S}{\overset{\|}{P}}-S-\underset{\underset{\underset{O}{\|}}{CH_2-C-O-C_2H_5}}{\overset{|}{CH}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-OH$$

malathion — malathion mono acid

f) Carboxylamidases:

$$\underset{CH_3O}{\overset{CH_3O}{}}\!\!>\!\overset{S}{\overset{\|}{P}}-S-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{H}{N}-CH_3 + HOH \longrightarrow \underset{CH_3O}{\overset{CH_3O}{}}\!\!>\!\overset{S}{\overset{\|}{P}}-S-CH_2-COOH$$

dimethoate

Epoxide Hydration:

يعتبر هذا التفاعل أيضا من عمليات الـ detoxification

$$\begin{matrix}-C\\ |\\ -C\end{matrix}\!>\!O \xrightarrow{\text{epoxide hydrolase}} \begin{matrix}-C-OH\\ |\\ -C-OH\end{matrix}$$

epoxide

DDT- dehydrochlorinase:

هـــذا الأنزيم يوجد فى كل من الثدييات والحشرات ولكن تم دراسته جيـــدا فى الذبـــاب المـــنزلي المقاوم لمبيد الـــ DDT، وهذا الأنزيم يقوم بـــتحويل الـــ DDT إلى الـــ DDE الغيـــر سام وهذا التفاعل يحدث بواسطة الـــ soluble fraction وكذلك يحدث فقط مع المشابه p, p-DDT

$$Cl-C_6H_4-\underset{CCl_3}{\overset{H}{C}}-C_6H_4-Cl \xrightarrow{-HCl} Cl-C_6H_4-\underset{CCl_2}{\overset{}{C}}-C_6H_4-Cl$$

DDT → DDE

٨-٤ - تفاعلات الإقتران PHASE-TWO REACTIONS

Conjugation reactions with endogenous metabolites

المركـــبات الـــتى تحـــتوى عـــلى مجـــاميع فعالـــة مـــثل : hydroxyl, amino, carboxyl, epoxide, or halogen group بالإضافة إلى نواتـــج الـــ phase –one reaction التى تؤدى فى النهاية إلى وجود مجـــاميع قطبية على جزئ المادة السامة تدخل فى تفاعلات الإقتران حيث ترتـــبط مـــع نواتج داخلية فى الجسم تسمى endogenous metabolites مثل: sugars, amino acids, glutathione, sulfates, etc. ومعظم هذه الـــنواتج بعـــد الإقـــتران تصـــبح عالية القطبية وأقل فى السمية وأسرع فى خـــروجها مـــن الجسم مقارنة بالمركب الأصلي ، وهذه العملية تكون نشطة جدا فى الكبد.

وكذلـــك تسمى عملية الاقتران بـــ biosynthesis لأن جزئ جديد يتخـــلق داخل الجسم بطريقة أخرى وكذلك الوزن الجزيئى للمركب الأصلي يزداد بعد الإقتران.

ولـــكى تـــتم عمليات الإقتران للمادة السامة فإنها تحتاج إلى عمليات تنشيط بواسطة الـــ high energy intermediates

تنقسم عمليات الإقتران إلى نوعين:

النوع الأول Type one: تكوين مادة إقتران نشطة

The formation of an activated conjugated agents

وتـــتم عملية تكوين مادة الإقتران النشطة على خطوتين الأولى أن تـــأخذ مـــادة الإقـــتران طاقة للتنشيط ، والثانية أن ترتبط مادة الإقتران المنشطة مع المبيد لتخرج به من الجسم كما هو موضح بالمعادلات التالية:

[1] Conjugating agent + energy → activated conjugating agent.

[2]activated conjugating agent+substrate →conjugated products

ومن أمثلة هذا النوع من الإقتران تكوين كل من:

glucuronides, acetylation, methylation,glucosides, and sulfates.

النوع الثاني Type two: تكوين مادة تفاعل نشطة

The formation of an activated substrate

وتـــتم عملية تكوين مادة التفاعل النشطة على خطوتين، الأولى أن تأخذ مادة التفاعل أى المادة السامة طاقة للتنشيط، والثانية أن ترتبط مادة التفاعل المنشطة مع مادة الإقتران لتخرج بالمبيد من الجسم.

[1] Substrate + energy → activated substrate.

[2]activated substrate +conjugating agent→conjugated products

ومن أمثلة هذا النوع الإقتران مع الأحماض الأمينية.

٨-٤-١ - تفاعلات النوع الأول REACTIONS OF TYPE (1)

٨-٤-١-١ - الإقتران مع الجليكوسيدات Glycoside conjugation

لـــكى يـــتم إقـــتران المواد السامة مع الـــجليكوسيدات فإنه لابد من تكوين الوسيط النشط أولا activated conjugating agent وهو فى حالة

الجليكوسيدات أما أن يكون uridine diphosphate glucose (UDPG) أو يكــون uridine diphosphate glucuronic acid (UDPGA) والأنزيمات المســئولة عن تكوين هذا الوسيط النشط توجد فى الــ soluble fraction لكل من الــكبد والكلى، وعند حدوث إقتران للمادة السامة مع الجليكوسيدات فـــي الحيـــوان فإنـــه يعــتمد على تكوين الــ UDPGA كعامل إقتران نشط وتسمى عملية الإقتران هنا Glucuronide conjugation

ويمكن توضيح ذلك كما بالمعادلات التالية:

1- UTP + Glucose-1-phosphate $\xrightarrow[\textit{pyrophosphorylase}]{\textit{UDPG}}$ UDPG + pyrophosphate

ويعتـــبر Uridine triphosphate (UTP) هــنا هو مصدر الطاقة ويقوم بتنشيط الجلوكوز.

2- UDPG + 2 NAD + HOH $\xrightarrow{\textit{UDPG dehydrogenase}}$ (UDPGA) + 2 $NADPH_2$

والماء هنا هو مصدر الأكسيجين.

3. UDPGA + ROH $\xrightarrow{\textit{UDP Glucuronosyl transferase}}$ RO-ß-D-glucuronic acid + UDP
RNH_2
RSH
RCOH
RCOOH

والمركبات التى يمكن أن ترتبط مع الــ glucuronic acid كما هو موضح بالمعادلة الثالثة لابد وأن تحتوى على أحد المجاميع الفعالة التالية:

-OH, $-NH_2$, SH, -COH, -COOH

وإقتران المادة السامة مع الجليكوسيدات فى النبات أو الحشرات يعــتمد على تكوين الــ UDPG كعامل إقتران نشط وتسمى عملية الإقتران هنا Glucoside conjugation وهذه العملية نادرة الحدوث فى الفقاريات.

ويمكن توضيح ذلك كما بالمعادلات التالية:

1- UTP + Glucose-1-phosphate $\xrightarrow[\text{pyrophosphorylase}]{\text{UDPG}}$ UDPG + pyrophosphate

2- UDPG + ROH $\xrightarrow[\text{Transferase}]{\text{UDP Glucosyl}}$ RO-ß-D-glucose + UDP

٨-٤-١-٢- الإقتران مع الكبريتات Sulfate conjugation

عـند إقـتران المـواد السـامة مع الكبريتات يتكون إسترات تُسمى sulfate ester وتكـون عالية الذوبان فى الماء وبذلك يتخلص منها الجسم بسـهولة ومن المركبات التى تقترن مع الكبريتات فى الجسم هى الكحولات والأمينات العطرية والفينولات.

ولكى يحدث الإقتران فإننا نحتاج الى تنشيط أيون الكبريتات ليصبح عامل إقتران نشط، ويمكن إيضاح ذلك بالمعادلات التالية:

1- ATP + SO_4^{--} $\xrightarrow[\text{sulfurylase}]{\text{ATP}}$ adenosine-5'-phosphosulfate (APS) + PPi

2- APS + ATP $\xrightarrow[\text{kinase}]{\text{APS}}$ 3'- phosphoadenosine-5'-phosphosulfate (PAPS) + ADP

3- PAPS + ROH ==➔ $ROSO_3H$ + PAP

PAPS + $ArNH_2$ ==➔ $ArNHSO_3H$ + PAP

ومن أمثلة هذا الإقتران :

$CH_3CH(OH)CH_2OH$ + PAPS ⟶ PAP + $CH_3CH(OSO_3H)CH_2OH$

٨-٤-١-٣- الإقتران مع الجلوتاثيون

Glutathion transferases & mercapturic acid formation

يتكون الجلوتاثيون من ثلاثة أحماض وهى:-

```
COOH              COOH            COOH
 |                 |                |
CH-NH2            CH2-NH2         CH-NH2
 |                                  |
CH2-SH            Glycine          CH2
                                    |
Systeine                           CH2
                                    |
                                   COOH
                                glutamic acid
```

وهــذه الأحماض الثلاثة متحدة معا لتعطى التركيب العام للجلوتاثيون كـالآتى:

```
               O
               || H
HS-CH2-CH-C-N-CH2-COOH
        |
        HN-C-CH2-CH2-CH-COOH
           ||          |
           O          NH2
```

ويطــلق عــلى الجــلوتاثيون GSH عــندما يكون على الصورة المخــتزلة أى أن مجموعــة SH- تكون حرة وهى الصورة المهمة فى تكويــن الــ mercapturic acid وهــذه هى الصــورة النشــطة لأنزيم الجــلوتاثيون، أمــا الصورة المؤكسدة للجلوتاثيون GSSG فهي غير نشطة لأنـــه حــدث فيها إرتباط بين جزيئين من الجلوتاثيون برابطة S-S. وتحول حمض الــ systeine إلى حمض disysteine (systine)

$$\begin{array}{ll} COOH & COOH \\ | & | \\ CH\text{-}NH_2 & CH\text{-}NH_2 \\ | & | \\ CH_2\text{—}S\text{—}S\text{—} & CH_2 \end{array}$$

The mechanism of mercapturic acid formation:

عند إقتران الجلوتاثيون مع مركب مثل 1,2-dichloro-4-nitrobenzene فإن هذا الإقتران يتوقف على مدى سهولة خروج ذرة الكلور من هذا المركب والتي تسمى في هذه الحالة labile chlorine atom ليحل الجلوتاثيون محلها، وهذا التفاعل ينشط بواسطة أنزيم glutathione-s-aryltransferase ويتم التفاعل كما يلي:

1,2-dichloro-4-nitrobenzene (Cl, Cl, NO_2) + glutathione ($HS\text{-}CH_2\text{-}CH(C(=O)\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}COOH)\text{-}HN\text{-}C(=O)\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH(NH_2)\text{-}COOH$)

glutathion s-aryltransferase →

$NO_2\text{-}C_6H_3(Cl)\text{-}S\text{-}CH_2\text{-}CH(C(=O)\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}COOH)\text{-}HN\text{-}C(=O)\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH(NH_2)\text{-}COOH$

gama glutamyl transferase →

$NO_2\text{-}C_6H_3(Cl)\text{-}S\text{-}CH_2\text{-}CH(NH_2)\text{-}C(=O)\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}COOH$

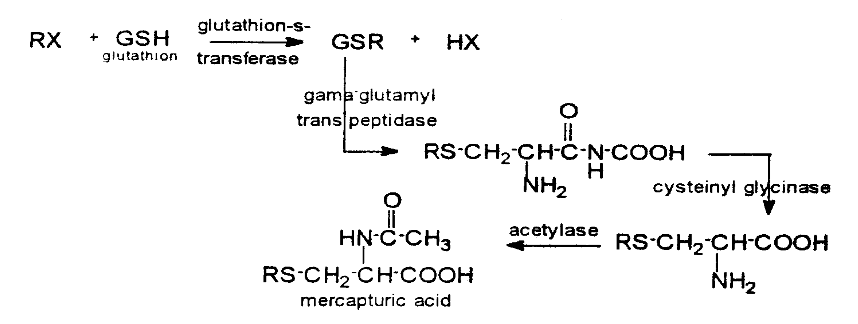
kidneys homogenate →

$NO_2\text{-}C_6H_3(Cl)\text{-}S\text{-}CH_2\text{-}CH(NH_2)\text{-}COOH$

liver homogenate →

$NO_2\text{-}C_6H_3(Cl)\text{-}S\text{-}CH_2\text{-}CH(COOH)\text{-}HN\text{-}C(=O)\text{-}CH_3$

وبصـــفة عامة تتم أول خطوة فى تفاعل تكوين حمض mercapturic عن طــريق إقـــتران المــــادة السامة المحتوية على مجموعة محبة للأليكترونات electrophilic substitute مع الجلوتاثيون.



وكمـــا هـــو ملاحـــظ فى خطوات الإقتران بعد إتحاد المادة السامة RX مـــع الجـــلوتاثيون GSH يخرج حمض الـــ glutamic ثم يخرج حمض الـــ glycine ويتبقى فقط حمض الـــ systeine والذى يتحول إلى mercapturic acid، وعـــلى ذلـــك تكـــون عملية الـــ mercapturic acid formation هى إزالـــة كـــل الأحمـــاض الأمينية من الجلوتاثيون ماعدا الـــ systeine والذى يتحول إلى mercapturic acid

والجـــلوتاثيون عبارة عن مجموعة من الأنزيمات يمكنها الإقتران مع مركبات عديدة عن طريق الإرتباط مع مجموعة الـــ thiol الموجودة في كل هذه الأنزيمات. وهذه الأنزيمات لها دورين رئيسيين هما:

١- الإقـــتران مع المركبات الغريبة التي تدخل الجسم وتحويلها إلى مركبات أكثر ذائبية في الماء.

٢- التخلص من المواد السامة عن طريق إخراجها بعد الإقتران بها.

وتبدو جميع تفاعلات الجلوتاثيون استبدال بمحبات المراكز الموجبة nucleophilic substitution أو إضافة الجلوتاثيون إلى مراكز محبات الشحن السالبة في المبيد أو مادة التفاعل addition to electrophilic center وينقسم الجلوتاثيون على أساس هيكل توزيع ذرات الكربون carbon skeleton للجزيء المحب للشحن السالبة electrophilic molecule أو على حسب المجموعة المهاجرة leaving group إلى ما يلي

1- glutathione -s- alkyl transferase

$CH_3I + GSH \rightarrow CH_3\text{-}SG + HI$

$(RO)_2P(S(O))\text{-}OX + GSH \longrightarrow RSG + (RO)(HO)P(S(O))\text{-}OX$

2- glutathione -s- aryltransferase

$NO_2\text{-}C_6H_3Cl_2 + GSH \longrightarrow NO_2\text{-}C_6H_3(SG)(Cl) + HCl$

$(RO)_2P(S(O))\text{-}O\text{-}C_6H_5 + GSH \longrightarrow GS\text{-}C_6H_5 + (RO)_2P(S(O))\text{-}OH$

3- glutathione -s- aralkyltransferase

$C_6H_5\text{-}CH_2\text{-}Cl + GSH \longrightarrow C_6H_5\text{-}CH_2\text{-}SG + HCl$

4- glutathione -s- epoxidetransferase

$H_2C(O)CH\text{-}C_6H_5 \text{ (epoxide)} + GSH \longrightarrow H_2C\text{—}OH / H_2C\text{—}SG + C_6H_5\text{-}H$

5- glutathione -s- álkenetransferase

$CHCOOC_2H_5$ ‖ $CHCOOC_2H_5$ → CH_2- $COOC_2H_5$ | GS-CH-$COOC_2H_5$

وهذه الأنزيمات توجد فى الـ

soluble fraction of mammalian liver and /or kidney

٨-٤-١-٤- إرتباط الجلوتاثيون مع بعض المبيدات

Glutathion conjugation of several insecticides

1- GSH- dependent dealkylation

$(CH_3O)_2P(=S)-O-C_6H_4-NO_2 \xrightarrow{GSH} (HO)(CH_3O)P(=S)-O-C_6H_4-NO_2 + GS\text{-}CH_3$

2- GSH- dependent dearylation

$(C_2H_5O)_2P(=S)-O-C_6H_4-NO_2 \xrightarrow{GSH} (C_2H_5O)_2P(=S)-OH + SG-C_6H_4-NO_2$

3- Conjugation with DDT :

$Cl-C_6H_4-CH(CCl_3)-C_6H_4-Cl$ (DDT) $\xrightarrow{GSH}$ $Cl-C_6H_4-CH(CCl_2-SG)-C_6H_4-Cl + Cl^-$

→ GSH + $Cl-C_6H_4-C(=CCl_2)-C_6H_4-Cl$ (DDE)

4- Conjugation with lindane :

Lindane ($C_6H_6Cl_6$) + GSH ⟶ SG-pentachlorocyclohexane + HCl

⟶ (H_2O) GOH + 3HCl + 3,5-dichlorothiophenol (SH)

وفى هذا المثال نجد أن الجلوتاثيون يهاجم مبيد الجامكسان gammaxan ويحوله من مركب أليفاتى حلقى إلى مركب عطرى.

5- Conjugation with organothiocyanate :

وهذا التفاعل يحدث بأحد الميكانيكيات التالية:

Mechanism (1):

$$RCH_2\text{-}SCN + GSH \longrightarrow G\text{-}SCN + RCH_2\text{-}SH$$

$$\downarrow + GSH$$

$$RCH_2\text{-}SH + GSSG$$

Mechanism (2):

$$RCH_2\text{-}SCN + GSH \longrightarrow RCH_2\text{-}SSG + HCN$$

$$\downarrow + GSH$$

$$RCH_2\text{-}SH + GSSG$$

$$RCH_2\text{-}CN \xrightarrow[NADPH]{MFO} RCH(OH)\text{-}CN \longrightarrow RC(=O)\text{-}H + HCN$$

يحدث بعد ذلك ميتابوليزم حمض الهيدروسيانيك كما يلي:

$$HCN \xrightarrow{\text{cytochrome oxidase}} \text{Cyanocytochrome oxidase}$$

$$HCN \xrightarrow{\text{cyanomethemoglobin}} \text{Cyanomethemoglobin}$$

$$HCN \xrightarrow[S_2O_3^{-}]{\text{Rhodanase}} SCN^{-}$$

٨-٤-٢- تفاعلات النوع الثانى REACTIONS OF TYPE (2)

٨-٤-٢-١- الاقتران مع الأحماض الأمينية

Amino acid conjugation

وهـنا يتم تنشيط المادة السامة أولا الى مشتقات S-Co enzyme A وذلك بإستخدام الـ ATP,CoA ثم بعد ذلك تقوم مشتقات الـ S-CoA بعمل acylation لمجموعة الأمين فى الحمض الأمينى، و يعتبر حمض glycine,glutamic acid من أكثر الأحماض الأمينية التى تقوم بعملية الإقتران في الثدييات، وتشمل المواد السامة التى يتم التخلص منها بالإقتران مع الأحماض الأمينية الأحماض الكربوكسيلية الأليفاتية والأروماتية.

$$RCOOH + ATP \xrightarrow[\text{transferase}]{\text{acyl}} R\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}AMP + \text{pyrophosphate}$$

$$\downarrow \text{acylthiokinase} \mid CoA\text{-}SH$$

$$R\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}S\text{-}CoA + AMP$$

وهذه تعتبر عملية تنشيط زيادة للمركب.

$$\xrightarrow[\text{Acyl CoA glycine N-acyl transferase}]{\text{glycine}} R\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}Gly + CoA\text{-}SH$$

٨-٤-٢-٢- تكوين الثيوسيانات Thiocyanate formation

وتعتبر عملية تكوين الثيوسيانات إزالة لسمية السيانيد وتسمى cyanide detoxification وتحدث عن طريق إقتران السيانيد مع الكبريت وتحوله إلى مركب الثيوسيانات فى وجود أنزيم Rhodanase (thiosulphite, cyanide transferase)

$$CN^- + S_2O_3^{--} \xrightarrow{Rhodanase} SCN^- + SO_3^{--}$$

وبصفة عامة عندما يدخل المبيد جسم الكائن الحى فإنه يخضع إلى عمليات أكسدة أو تحلل مائى أو إختزال ثم بعد ذلك يحدث له إقتران مع المواد الداخلية endogenous substance وبذلك تعتبر عملية الإقتران عملية ثانوية لإزالة السمية secondary detoxification حيث أنه لكى تسهل عملية الإقتران فإن المادة السامة تتأكسد أولا بفعل الـ microsomal mixed function oxidases ثم تتحلل مائيا ثم يحدث بعد ذلك الإقتران وعادة تكون هذه النواتج المقترنة أقل سمية من المركب الأصلي، ولكن فى بعض الحالات وكما يحدث مع الجلوتاثيون فإن المركبات الفوسفورية العضوية والمركبات الهيدروكلورينية قد تقترن مع الجلوتاثيون مباشرة وبدون حدوث أى أكسدة أو تحلل ويعتبر فى هذه الحالة أن الـ glutathion conjugation عملية أولية لإزالة السمية primary detoxification

٨-٥- العوامل التى تؤثر على ميتابوليزم المبيدات
Factors affecting metabolism of pesticides

يوجـد العديـد من العوامل التى تؤثر على ميتابوليزم المبيدات مثل العوامـل الكيماويـة والطبيعية والفسيولوجية والوراثية ، وطالما هناك تأثير علـى الميتابوليزم فإنه يتبع ذلك تغير في سمية المبيد لأن العوامل التى تؤدى إلى زيـادة عمـلية التنشـيط للمبيد activation تؤدى بالتالي إلى زيادة السـمية والعوامـل التى تسبب detoxification للمبيد تقلل من السمية وذلك بالمقارنة بالمركب الأصلي.

٨-٥-١- تأثير التغذية على عمليات الميتابوليزم
Nutritional effects

بصـفة عامـة يؤثر نوع وكمية الغذاء على عمليات الميتابوليزم عن طريق التأثير على نشاط الأنزيمات المؤكسدة والمحللة لهذه المبيدات.

٨-٥-١-١- البروتين Protein

وجـد أن انخفـاض نسـبة الـبروتين فـي الغـذاء يقـلل من نشاط أنزيم monooxygenase فـي كبد الفأر وهذا الأنزيم مهم جدا في عملية الأكسدة فـنجد مـثلا أن معـدل أكسـدة الأنيـلين أو مـا نسـميه بعمـلية الـ aniline hydroxylation يقل بسبب إنخفاض نشاط هذا الأنزيم، وكذلك نجد أن إنخفـاض مسـتوى الـبروتين فـي الغـذاء يقـلل من مستوى كل من cytochrome P-450 & NADPH-cytochrome P-450 reductase، كمـا وجـد أيضا أن انخفاض مستوى البروتين في الغذاء يؤدى إلى خفض نشـاط أنـزيم azoreductase في كبد الفأر مما يؤدى إلى زيادة التأثير السـرطاني لمركب dimethyl aminoazo benzene عند تعريض الفئران له.

ومـــن ناحيـــة أخرى نجد أن مركب strychnine والذي يحدث له detoxification بواســطة أنـــزيم الـــ microsomal monooxygenase يكـــون ســـام جـــدا بالنسبة للحيوانات التى تتغذى على مستوى منخفض من الـــبروتين بيـــنما نجـــد أن بعـــض المركـــبات الكيماويـــة مـــثل octamethylpyrophosphoramidate (OMPA) & heptachlor والتى يحدث لها تنشيط بواسطة الـــ microsomal monooxygenase تكون أقل ســـمية لـــلحيوانات التى يحتوى غذائها على مستوى منخفض من البروتين، ومـــن ناحيـــة أخرى وجد أن نقص بعض الأحماض الأمينية في الغذاء يؤثر عـــلى نشـــاط أنـــزيمات الأكســـدة حيـــث أدى نقـــص كـــل مـــن valine, tryptophan, isoleucine إلى خفض معدل أكسدة الألدرين ، كما أن نقص البروتين يؤدي إلى خفض أكسدة الهبتاكلور.

وقـــد وجـــد أيضـــا أن الـــتغذية عـــلى غـــذاء خـــالي من البروتين protein free diet يؤدي إلى خفض نشاط أنزيم desulfurase اللازم لأكسدة الـــ azinophos methyl في ذكور الفئران rats بنسبة تصل إلى حوالي ٧٥% .

٨-٥-١-٢- الكربوهيدرات Carbohydrates

وجـــد أن إرتفـــاع نسبة الكربوهيدرات في غذاء الفئران يشبه تأثير إنخفـــاض نسبة البروتين في الغذاء حيث نجد أن ارتفاع نسبة الكربوهيدرات فـــي غذاء الفئران يقلل من نشاط الـــ monooxygenase مما يؤثر على معـــدل حـــدوث أكســـدة المـــواد السامة داخل جسم الفأر وبالتالي يؤثر على الميـــتابوليزم، كمـــا وجد أيضا أن زيادة الكربوهيدرات تقلل من نشاط أنزيم aminopyrine N-demethylase

٨-٥-١-٣- الدهون Lipids

إن إنخفاض نسبة الأحماض الدهنية الغير مشبعة مثل linoleic acid فـــي الغـــذاء يؤدى إلى خفض مستوى الـــ P-450 cytochrome وكذلك خفض نشاط الـــ monooxygenase في الفأر.

وفـــي حالـــة الحشرات مثل الذباب المنزلي وجد أن ميتابوليزم العديد مـــن المـــبيدات الكـــرباماتية يكون سريع عند التغذية على الألبان بالمقارنة بالتغذية على المواد السكرية والماء.

٨-٥-١-٤-١- الفيتامينات والمعادن Vitamins and minerals

بصـــفة عامة نلاحظ أن نقص الفيتامينات يقلل من نشاط أنزيم الـــ monooxygenase ولكـــن توجـــد بعض الإستثناءات، فنجد أن نقص الـــ riboflavin يســـبب زيـــادة في مستوى الـــ cytochrome P-450 وبالتالي يزداد معدل أكسدة الأنيلين hydroxylation ولكنه في نفس الوقت يقلل من مســـتوى أنزيم NADPH-cytochrome P-450 reductase وكذلك نجد أن نقـــص فيتامين A & E يقلل من نشاط الـــ monooxygenase ولكن نقص الـــ thiamin على سبيل المثال يسبب زيادة في نشاط هذا الأنزيم.

اما بالنسبة للمعادن فإن النقص في الكالسيوم والماغنسيوم في الفئران الصـــغيرة يقـــلل مـــن نشـــاط أنزيم monooxygenase، أما زيادة نسبة الكوبـــالت والكـــادميوم والمنجـــنيز والرصاص يؤدى إلى زيادة في مستوى الجـــلوتاثيون في الكبد hepatic glutathione ويؤدى في نفس الوقت إلى خفـــض مســـتوى الـــ cytochrome P-450 كما وجد أن نشاط أنزيمات الأكســـدة يكـــون عـــالي فـــي الفـــئران rats الـــتي تتغذى على مواد بها vitamin E or selenium وخاصـــة أنزيم epoxidase حيث كان نشاط

هـذا الأنـزيم أعـلى حوالـي مرتين مقارنة بالفئران التي تتغذى على الـ lab chows العادية.

٨-٥-٢- التجويع والعطش Starvation and dehydration

فـي بعض الحيوانات نجد أن التجويع يشبه تماما في تأثيره ما يحدث فـي حالـة نقـص الـبروتين حيـث يقـل معـدل كـل مـن pentabarbital hydroxylation & aminopyrine-N-demethylation بيـنما يـزداد معدل أكسدة الأنيلين aniline hydroxylation ومن ناحية أخرى وجد أن نقص الماء يؤدى إلى زيادة في الـ cytochrome P-450.

٨-٥-٢- التأثيرات الفسيولوجية على عمليات الميتابوليزم

٨-٥-٢-١- التطور Development

إن مسـتوى بعـض الأنـزيمات مـثل أنـزيمات الأكسـدة microsomal mixed function oxidases يختـلف عـلى حسب مراحل عمـر الحيـوان، حيـث يكون النشاط ضئيل جدا في طور الأجنة أو حديثي الـولادة ثـم يبدأ نشاط هذه الأنزيمات في الزيادة حتى مرحلة البلوغ، ثم يبدأ النشـاط يقـل بعد ذلك حتى مرحلة الشيخوخة، وقد وجد في بعض الكائنات الأخـرى مـثل ديـدان الأرض نفـس الإختلافات المرحلية في نشاط هذه الأنزيمات.

أمـا في الحشرات فإن الإختلافات في نشاط أنزيمات الأكسدة MFO تكـون قويـة وحادة جدا، حيث أنها تختلف على حسب العمر والطور، فقد وجـد أن النشـاط يكـون شـبه منعدم في طور البيضة بينما يبدأ نشاط هذه الأنـزيمات مع بداية الأطوار اليرقية ثم يقل النشاط فجأة وبمعدل ملحوظ في طـور العـذراء ، أما بعد خروج الحشرة الكاملة يبدأ النشاط في الزيادة مرة أخـرى حـتى يأخذ معدل ثابت ثم يبدأ النشاط في التناقص مرة أخرى، وقد

وجد أنه في حالة الأطوار اليرقية أن نشاط أنزيمات الأكسدة يكون أعلى مايمكن عند منتصف كل طور يرقي بينما يكون النشاط منخفض في بداية ونهاية كل طور يرقي.

وبصفة عامة يختلف النشاط الأنزيمي وكذلك مستوى الأنزيمات في الكائن الحي بإختلاف التطور فنجد في الثدييات أن هناك زيادة في نشاط العديد من أنزيمات الكبد بما فيها الأنزيمات الهامة في ميتابوليزم المواد السامة بعد الولادة، كما نجد أن قدرة الكبد على تفاعلات الأكسدة تكون قليلة جداً في فترة الحمل ولكن تزداد بعد الولادة، وكذلك نجد أن تفاعلات الإقتران تعتمد على عمر الكائن الحي فنجد أن عملية تكوين الجلوكورونيد glucuronide formation لمواد سامة عديدة يكون قليل في أنسجة الأجنة fetal tissues ولكن تزداد مع النمو أو مع تقدم العمر حيث يزداد نشاط أنزيم glucuronosyl transferase وكذلك المعاون له UDPGA مع النمو، وكذلك الإقتران مع الجليسين يكون بمعدل منخفض في صغار الثدييات الحديثي الولادة بسبب النقص في الجليسين المتاح والذي يحتاج الى عمر ٣٠ يوم في الفأر، ٨ أسبوع في الإنسان حتى يصل إلى الـ normal level، وكذلك الإقتران مع الجلوتاثيون يحدث بمعدل أعلى مع زيادة النمو حيث يزداد مستوى الجلوتاثيون.

٨-٥-٢-٢- الإختلافات الجنسية Sex differences

إن الإختلافات الجنسية بين الأفراد تؤدي إلى إختلاف في معدل حدوث الميتابوليزم، فنجد أن ميتابوليزم العديد من المركبات يكون أعلى في ذكور الفئران مقارنة بالإناث، فنجد على سبيل المثال أن عمليات aminopyrine-N-demethylation, glutathione conjugation of aryl substrates, glucuronidation of aminophenol عالية جداً في الذكور

ولكن في بعض الأنواع الأخرى ومنها الإنسان فإن تأثير الإختلافات الجنسية على الميتابوليزم يكون ضئيل.

إن التوازن بين هرمونات الذكورة والأنوثة يكون على درجة كبيرة من الأهمية في تحديد الميتابوليزم وخاصة في تحديد نشاط أنزيمات الأكسدة، وهذا التوازن الهرموني يتوقف على عمر الكائن الحي، حيث أنه لا يوجد فرق بين الذكور والإناث التي يكون عمرها أقل من ٣٠ يوم في قدرتها على ميتابوليزم المبيدات التالية: aldrin, parathion, methyl parathion, azinophos methyl في الفئران من النوع rats حيث أن هذه الفترة يزداد فيها نشاط أنزيمات الأكسدة تدريجيا في كلا الجنسين ولكن بدرجة أقل من الحيوان البالغ ولكن بصفة عامة يكون نشاط أنزيمات الأكسدة في كلا الجنسين حتى هذا العمر متساويا تقريبا، ولكن مع زيادة العمر في الفترة العمرية بين ٣٠ – ٦٠ يوما وجد أن نشاط هذه الأنزيمات يزداد جدا في ذكور هذه الفئران بينما يظل النشاط كما هو لا يتغير في الإناث، وعلى ذلك وجد أن ميتابوليزم مركبات الـ organic thiophosphates يكون أسرع حوالي مرتين في ذكور الـ rats مقارنة بالإناث كما وجد أن عملية الـ epoxidation لكل من المبيدات التالية aldrin, heptachlor, isodrin تكون أسرع بمقدار ٩ – ١٤ مرة في الذكور مقارنة بالإناث، كما وجد أن أكسدة مبيد azinophos methyl وتحويله إلى المشتق الأكسيجيني المقابل في ذكور الـ rats يكون أعلى مرتين بالمقارنة بالإناث بينما كان العكس في كل من: mice & guinea pigs حيث كان معدل الأكسدة في الإناث أعلى من الذكور بحوالي ١٥ – ٢٠%، كما وجد أن الإناث في كل من الـ hamsters, mice, rabbits, cats لها القدرة على تحويل parathion إلى

paraoxon بدرجة أعلى من الذكور بينما لم يظهر هذا الفرق بين ذكور وإناث كل من rats or guinea pigs.

ويوجد أيضا تأثير للإختلافات الجنسية على نشاط أنزيم معين ولكن تأثير هذه الإختلافات الجنسية يتغير من نسيج لآخر فمثلا الـ hepatic microsomes في ذكور خنازير غنيا guinea pigs تكون أقل نشاطا في عملية الإقتران مع الـ p-nitrophenol مقارنة بما يحدث في الإناث ولكن في نفس الوقت لا نجد هناك أي إختلافات في الميكروسومات المأخوذة من الرئة أو الكلى أو الأمعاء الدقيقة في كل من الإناث والذكور. كما يختلف مستوى أو نشاط الأنزيمات بإختلاف الأنسجة المعزولة منها، فعلى سبيل المثال يكون مستوى أنزيمات الأكسدة والتحلل المائي للمبيدات أعلى ما يمكن في الكبد بالإضافة إلى بعض الأنسجة الأخرى التي يكون نشاط هذه الأنزيمات فيها أيضا عالي ولكنها تعتبر مصادر ثانوية لهذه الأنزيمات بالمقارنة بالكبد.

وقد وجد أن ميتابوليزم مبيد الباراثيون يكون عالي في كبد الفئران mice بالمقارنة بالأمعاء أو الرئتين أو الكلية حيث كان معدل تكون المشتق الأكسيجيني paraoxon في الكبد أعلى من معدل تكونه في الرئتين بحوالي ١٠٠ مرة.

وفي دراسة أخرى على النيكوتين وجد أن معدل تحوله إلى cotinine في كبد الـ guinea pigs يكون أعلى ما يمكن بالمقارنة بالرئتين والكلية التي كان معدل التحول في كل منهما يمثل فقط ١٠% بينما كان هذا التحول حوالي ١% في كل من المخ والقلب والطحال والدم.

يوضـــح جـــدول (٨-١) الإخـــتلافات فى سمية المركبات نتيجة الإختلافات الجنسية.

جدول (٨-١): إختلاف سمية المبيدات على حسب الجنس

Table (8-1): Sex-related differences in toxicity.

Species	Toxicant	Susceptibility
Rat	EPN	F>M
	Warfarin	F>M
	Parathion	F>M
	Aldrin	M>F
	Lead	M>F
Cat	Dinitrophenol	F>M
Rabbit	Benzene	F>M
Mouse	Nicotine	M>F

٨-٥-٢-٣- تأثير الهرمونات Hormones

الهـــرمونات الأخـــرى غير الجنسية تؤثر على ميتابوليزم المبيدات، فنجد أن معاملة الفئران بهرمون thyroxin يؤدى إلى زيادة نشاط أنزيم الـــ microsomal monooxygenation في كل من الذكور والإناث ولكن معدل الـــزيادة فـــي الإناث يكون أعلى من الذكور، ومن ناحية أخرى نجد أن الـــ cytochrome P-450 يقـــل فقـــط فى الذكـــور، وكذلك يؤثر هرمون الـــ thyroid عـــلى نشاط أنزيم monoamine oxidase حيث يقلل من نشاطه فى الكبد ولكنه يزيد من نشاطه فى الكلى.

وقد وجد أن إستئصال غدة الأدرينالين adrinal gland من ذكور الفـــئران rats يقـــلل من نشاط أنزيم hepatic microsomal enzyme ولكـــن إستئصـــالها مـــن الإنـــاث ليـــس لـــه أى تأثير وعند إعطاء الذكور cortisone فإن نشاط الأنزيم يرجع إلى المستوى الطبيعى.

فى حالـــة مرضـــى السكر diabetes (حيث يقل مستوى هرمون الأنســـولين insulin) نجد أن نشاط أنزيم aniline hydroxylase يزداد بيـــنما يقـــل ميـــتابوليزم الـــ aminopyrine وكذلـــك تقـــل عملية الـــ glucuronidation بسبب نقص الـ UDPG dehydrogenase

٨-٥-٢-٤- الحالة المرضية Disease

الكـــبد هـــو أهـــم عضو يحدث فيه عمليات الميتابوليزم وأى تأثير مرضـــى عـــلى الكـــبد يؤثـــر على الجسم كله ، فالمرضى الذين يعانون من أمـــراض كـــبدية حادة أو مزمنة acute or hepatic hepatitis· نجد أن قـــدرة أجســـامهم عـــلى القيام بعملية الأكسدة تزداد بينما تقل عمليات الـــ glucuronidation & acetylation وكذلك المرضى الذين يعانون من الـــ hepatic tumors يكون المعدل الميتابوليزمى للمواد السامة لديهم ضئيل جدا بالمقارنة بالأشخاص الأصحاء، كذلك أمراض الكلى kidney diseases تؤثـــر بشدة على ميتابوليزم المواد السامة، فالمعروف أن الكلى أهم أعضاء الإخـــراج والتخـــلص من المواد السامة ولذلك فإن أمراض الكلى تؤدى إلى تراكم المركبات السامة وعدم خروجها من الجسم لفترات طويلة.

٨-٥-٣- ثالثـــا: التأثيرات النسبية والوراثية

Comparative and genetic effects

يـــرجع التـــباين فـــي تأثيـــر المـــادة السامة الى الإختلافات النوعية والوراثية بين الكائنات.

٨-٥-٣-١- الإختلافات النوعية

Variations among taxonomic groups

تختـــلف الكائـــنات الحية عن بعضها في قدرتها على تمثيل المبيدات المختلفة وكذلك تختلف عن بعضها في نواتج الميتابوليزم نفسها ، وقد يرجع

ذلـك إلى طـبيعة الإختلافات الوراثية بين تلك الأنواع ، فقد وجد على سبيل المـثال أن أكسـدة الألدرين Aldrin epoxidation في الفئران mice تكـون سريعة جدا بالمقارنة بالثدييات الأخرى ، وفي مثال آخر عند دراسة ميـتابوليزم HCE فـي أنواع عديدة من الفقاريات ـ وهو أحد نواتج تحطم مـبيد الديـلدرين ـ كـان الميتابوليزم عالي جدا في الحمام يليه الأرانب ثم الفئران.

مـن المعروف أن السعة الميكروسومية microsomes capacity اللازمـة لتمثيل المبيدات خارجيا in vitro تكون بصفة عامة عالية جدا في الـثدييات بالمقارنة بالفقاريات الأخرى بينما تكون منخفضة في معظم أنواع اللافقاريات ، أما بين سلالات نفس النوع يتضح الفرق الوراثي بين السلالات الحساسـة والسـلالات المقاومـة حيث تتفوق الأخيرة على الأولى في تمثيل مبيدات معينة.

ويمكن دراسة هذه الإختلافات من نواحى كثيرة منها:

أ- السمية الداخلية In vivo toxicity

من منطلق مفهوم السمية الإختيارية للمبيدات نجد أن أكثر المبيدات أمانـا للإنسـان هى مبيدات الحشائش أو الأعشاب لأنها يفترض أنها سامة للنـبات والـذى يختـلف كثيرا جدا عن الإنسان، بينما نجد أن أخطر المبيدات خطورة على الإنسان هى مبيدات القوارض حيث يوجد تقارب بين الإنسان والقوارض فكلاهما من الثدييات.

ويمكـن تـرتيب المـبيدات على أساس الأمان النسبى للإنسان عند إستخدامها الى ما يلى:

Herbicides = fungicides > molluscicides > acaricides > nematicides > insecticides > rodenticides

وتوجد هناك إختلافات داخل النوع نفسه، فنجد النيكوتين سام وقاتل لكـــثير مـــن الحشرات بينما توجد حشرات أخرى تتغذى وتعيش على أوراق الــنيكوتين بطريقة طبيعية، كما نجد أن بعض سلالات الأرانب تأكل أوراق نــبات الـــ Belladonna دون أن تتأثر مع أن هذا النبات سام لكثير من الثدييات.

كمـــا توجد إختلافات فى السمية لعضو معين بين كائن حى و كائن حى آخـــر، فنجد أن رابع كلوريد الكربون يدمر الكبد فى أنواع عديدة من الكائنات الحية بينما نجد أن الدجاج لا يتأثر به، كما نجد أن مبيد الـــ DDT يســـبب هشاشة أو ترقق thining في قشرة البيض في البط ولكن لا يسبب مـــثل هـــذا التأثير في الطيور الأخرى، وكذلك نجد أن بعض المبيدات مثل EPN, leptofos, mipafox تســـبب ما يسمى بالسمية العصبية المتأخرة في الدجاج ولكنها لا تظهر فى بعض الدواجن الأخرى كالأرانب.

ب- الميتابوليزم داخل الجسم In vivo metabolism

يوجـــد العديد من العوامل البيئية والفسيولوجية التى تؤثر على معدل إخـــتراق ودخـــول المـــادة السامة داخل جسم الكائن الحى وكذلك توزيعها وتحويـــرها واخراجها وبذلك فإن العوامل البيئية والفسيولوجية تتحكم فى ما يســـمى بـــ biological half-life، وهذه القيمة تختلف بإختلاف نوع الكائن الـــحى، وعمومـــا فـــإن ميـــتابوليزم المواد السامة في الإنسان يكون بطيء بالمقارنة بحيوانات التجارب المختلفة.

وعـــند دخول المادة السامة جسم الكائن الحى فإنها تتعرض لعمليات ميـــتابوليزمية مـــثل الأكســـدة أو التحلل المائي أو الإقتران وبما أن هناك مجموعـــة مـــن الأنزيمات مسئولة عن هذه العمليات فمن المتوقع أن يختلف معـــدل الميـــتابوليزم بين الأنواع المختلفة من الكائنات الحية وذلك لإختلاف

مســتويات ونشــاط هــذه الأنزيمات من كائن حى لآخر، وتوجد إختلافات نوعيــة بين هذه الأنزيمات حيث يوجد أنزيمات معينة فى كائن معين وتغيب فى كــائن آخــر، كمــا توجد إختلافات كمية بين هذه الأنزيمات أيضا حيث يختــلف مستوى الأنزيم من كائن لآخر وبالتالى يختلف معدل الميتابوليزم من كائن لآخر.

ومــن الأمثلة على أن بعض الأنزيمات تكون موجودة فى كائن حى وغائــبة فى كائن حى آخر أنزيم carboxylesterase فهذا الأنزيم يوجد بوفرة فى الثدييات مما يساعد على تحلل مبيد الملاثيون وإزالة سميته بالنسبه للــثدييات، بينما يغيب أو يقل مستوى هذا الأنزيم فى الحشرات مما يجعل الملاثيــون ســام للحشــرات وهذا يشرح إختيارية مبيد الملاثيون فى سميته للحشرات دون الثدييات.

كذلــك نجد أن طريقة خروج المادة السامة من الجسم بعد أن تتحول وتقــترن مع مواد أخرى تختلف من كائن حى لآخر حيث تكون مثلا طريقة خــروج المــادة السامة عن طريق البول كثيرة فى كائن حى وقليلة فى كائن حى آخــر، فكــانت معظــم الأبحاث القديمة توضح أن إزالة المادة السامة المقــترنة تكــون عن طريق البول urine أو البراز feces فقط ولكن توجــد أيضــا طرق أخرى ومؤثرة مثل الخروج عن طريق التنفس أو عن طــريق العــرق والدموع واللعاب والشعر والأظافر كما أنه فى حالة الحمل تخــرج عــن طريق المشيمة وفى حالة الرضاعة تخرج مع إفراز اللبن من ثدى الأم.

جـ- الميتابوليزم خارج الجسم In vitro metabolism

عند عزل الأنزيمات خارج جسم الكائن الحى فإنها تكون حساسة جدا لأى تغيرات ومن هنا جاء الإختلاف فى حساسية الأنزيم من كائن حى لآخر، فمثلا توجد إختلافات بين أنواع الكائنات الحية فى إمكانية حدوث أكسدة للمواد السامة وذلك على حسب مستوى الأنزيمات التى تقوم بهذه العملية فى كل كائن وكذلك على حسب شكل الأنزيم لأن هناك دراسات عديدة توضح أنه توجد على سبيل المثال أشكال مختلفة لـ microsomal cytochrome- P-450 فى كل نوع من الكائنات الحية ، ويوضح جدول (٨-٢) الإختلاف بين أنواع الكائنات الحية في قدرتها على القيام بعملية الأكسدة لمركبات معينة:

Table (8-2): Species variation in microsomal oxidation of xenobiotics in vitro.

Substrate oxidation (nmol/mg/min)	Rabbit	Rat	Mice	Guinea pig	Chicken
Aldrin epoxidase	0.34	0.45	3.35	-	0.46
Parathion desulfurase	2.11	4.19	5.23	8.92	-
Biphenyl 4-hydroxylase	3.00	1.50	5.70	1.40	1.70
Biphenyl 2-hydroxylase	0.00	0.00	2.20	0.00	

تأثير معاملة الكائن الحي بمبيدات معينة على دراسة ميتابوليزم مبيدات أخرى
Effects following treatment *in vivo*

يوجد أكثر من ٢٠٠ مركب من المبيدات من مجاميع كيماوية مختلفة تغير من عملية حدوث الأكسدة التي تتم عن طريق الـ microsomal MFO، فنجد أن هناك عدد قليل من مبيدات الأعشاب والفطريات والأكاروسات ومنشطات المبيدات الحشرية insecticide synergists بالإضافة إلى حوالي ٣٥ مبيد حشري ومشتقاتهم تعمل على تحفيز induction هذا النوع من عمليات الأكسدة في أنواع عديدة من الحيوانات.

أ- التأثير على ميتابوليزم مركبات Cyclodiene insecticides

عند معاملة بعض حيوانات التجارب ببعض المبيدات الحشرية التي لاتتبع مركبات cyclodiene insecticides ثم تم بعد ذلك عزل أنزيمات microsomal cxidases خارج جسم هذه الحيوانات، وتحضينها مع مركبات السيكلودايين لدراسة معدل حدوث أكسدة مركبات السيكلودايين عن طريق هذه الأنزيمات خارج جسم الكائن الحي والتي تسمى *in vitro* microsomal epoxidation نجد أن هناك تغيرات معنوية في معدل حدوث هذه الأكسدة حيث تؤدي المبيدات الحشرية التي سبق معاملة الحيوانات بها إلى تنشيط عملية الأكسدة بمعدل أسرع ستة مرات أكثر من الحيوانات التي لم يسبق معاملتها بتلك المبيدات قبل عزل أنزيمات الأكسدة لدراستها على مركبات السيكلودايين.

ولكن هناك بعض المبيدات التي لاتشجع حدوث عملية الأكسدة لمركبات السيكلودايين خارجيا بعد معاملة الحيوانات بها، فقد وجد أن معاملة حيوان الـ trout بمبيد DDT or DDE لفترة أربعة أسابيع لايشجع حدوث أكسدة السيكلودايين.

وقد وجد أن تنشيط أنزيمات الأكسدة عن طريق معاملة الحيوان ببعض المبيدات الحشرية قبل عزل هذه الأنزيمات يمكن أن يختلف بين ذكور وإناث نفس نوع الكائن الحي حيث وجد أن معاملة ذكور الفئران Wistar strain rats بمبيد DDT يسبب تنشيط لأكسدة الألدرين aldrin epoxidation حوالي ثلاثة أضعاف الكونترول، بينما في حالة إناث فئران Sprague-Dawley rats يكون معدل تنشيط عملية أكسدة مركبات السيكلودايين حوالي ١٢ ضعف عند معاملتها بمبيد الـ DDT مقارنة بالكونترول.

ب ــ التأثير على ميتابوليزم مركبات Organophosphorus pesticides

وجـد أيضا أنه يحدث تنشيط لأكسدة المركبات الفوسفورية العضوية فـي الحيوانـات الـتي سـبق معاملـتها بـأحد المركـبات الـتالية: mirex, chlordane, lindane, DDT, DDE, HCB فمـثلا وجـد أن معامـلة الفـئران rats بمـبيد الــ DDT أو مبيد dieldrin تؤدى إلى زيـادة أكسـدة المبيد الفوسفوري parathion ويتحول إلى paraoxon وذلك بسبب حدوث تنشيط لأنزيم desulfurase بفعل هذه المبيدات.

كمـا وجـد أن معامـلة الفـئران mice بـأى مـن dieldrin or phenobarbital يـزيد مـن معـدل حدوث الأكسدة لكل من المبيدات الفوسفورية التالية: phosphamidon, dicrotophos, dimethoate مقارنة بالكونترول.

جـ ــ التأثير على ميتابوليزم مبيدات من مجاميع مختلفة:

وجـد أنـه عند معاملة أنواع عديدة من حيوانات التجارب بأي من المركبات التالية:

DDT, DDE, dieldrin, chlordane, HCB, mirex , urea compounds
يحـدث تنشـيط لأكسـدة المـبيد EPN بواسـطة أنـزيمات الــ hepatic microsomal MFO

٨-٥-٣-٢- السمية الإختيارية Selective toxicity

توجـد إختلافات بين الكائنات الحية في قدرة الخلايا على إمتصاص مـركب معين بتركيزات عالية جدا فمثلا نجد أن tetracycline يتراكم في البكتريا ولكنه لا يتراكم في خلايا جسم الإنسان وبالتالي تموت البكتريا دون أن يتأثر الإنسان.

أحيانـــا عـــندما نســـتخدم مـــبيد معين لمكافحة كائن حي مستهدف target -organism فإن المبيد قد يصل أيضا إلى كائن حي آخر ولكنه غير مقصـــود أو غيـــر مستهدف nontarget organism ولكننا نجد أن كل نـــوع مـــن هـــذه الكائنات الحية يقوم بعملية الميتابوليزم وبنفس الطريقة the same pathway ولكـــن بمعـــدلات مختلفة ترجع إلى الإختيارية بين الكائـــنين، فـــنجد على سبيل المثال مبيد الملاثيون وهو مبيد حشري إختياري selective insecticide ينشط ميتابوليزميا ويتحول إلى الـــ malaoxon وهو مثبط لأنزيم AchE وبالإضافة إلى هذه الخطوة التنشيطية activation فإنه يحدث له تفاعلات إزالة لسميته detoxification منها : أن يقوم أنزيم carboxylesterase بعمـــل تحـــلل مائي للملاثيون إلى acid mono أو يقوم أنزيم phosphatase بعمل تحلل للروابط P-O-C ليحول الملاثيون إلى نواتـــج غيـــر ســـامة nontoxic أو يقـــوم أنـــزيم glutathione-s-alkyl transferase بـــتحويل الملاثيـــون إلى desmethyl malathion، وعـــلى الرغم من أن كل هذه التفاعلات تحدث في الحشرات والثدييات فإن التحلل المائي لهذا المبيد يكون سريع في الثدييات ولكـــنه بـــطئ في الحشرات، وعلى ذلك فإن الـــ malaoxon يتراكم في الحشرات ولا يتراكم في الثدييات شارحا بذلك السمية الإختيارية.

٨-٥-٣-٣- الإختلافات الوراثية: Genetic differences

إن قابـــلية المـــادة الســـامة للـــتحولات الميـــتابوليزمية تتوقف على الإخـــتلافات الوراثية بين أنواع الكائنات الحية وكذلك بين السلالات، فمثلا بالنســـبة للفـــئران مـــن الـــنوع rats نجد إختلافات كثيرة بين السلالات Sprague-Dawley, Long-Evans, Buffalo, Fischer, Wistar في قدرتها على الميتابوليزم للمركبات المختلفة.

٨-٥-٤- التأثيرات البيئية Environmental effects

إتضـــح تأثير درجة الحرارة والرطوبة والضوء وغيرها من العوامل الطـبيعية عــلي ميــتابوليزم المبيدات خارجيا *in vitro* من خلال دراسات عديـــدة أجريت على يرقات الذباب المنزلي المرباة على بيئة بها نسبة رطوبة حوالـــي ٤٠%، درجة حرارة حوالي ٢١°م، وحوالي ١٢ ساعة ضوء، وقد وجــد أنـــه يحــدث تنشــيط لأكســدة مــبيد heptachlor ويتحول إلى heptachlor epoxide بمعـــدل أربعـــة مرات أكثر من حدوثه في اليرقات المرباة على بيئة مشبعة بالماء.

٨-٥-٤-١- درجـــة الحـــرارة :

إن الإخــتلاف في درجات الحرارة قد يشكل نوع من الضغط على الكـــائن الحي ويؤدى إلى تغيرات هرمونية داخل الكائن الحي، فقد وجد أن ســـمية مركب D-amphetamine تزداد برفع درجة الحرارة بينما تقل عند درجات الحرارة المنخفضة، أما في حالة مركب caffeine فوجد أن سميته على الفئران mice تزداد عند درجات الحرارة العالية أو المنخفضة.

ويتضـــح هـــذا التأثير أيضا في حالة مبيد DDT والذي يكون فعال ضـــد الحشرات عند درجات حرارة منخفضة بينما تقل سميته بإرتفاع درجة الحـــرارة، ومن ناحية أخرى وجد أنه عندما نعرض الفأر من النوع rat لدرجـــات حـــرارة منخفضـــة فـــإن معـــدل الميـــتابوليزم لمـــركب 2-naphthylamine يزداد ويتحول بسرعة إلى 2-amino-1-naphthol

٨-٥-٤-٢- الإشعاعات: Radiation

تقـــلل الإشـــعاعات من معدل الميتابوليزم للمواد السامة وذلك لأنها تؤثـــر على خلايا جسم الكائن الحي وكذلك على مستوى الأنزيمات التى تقوم بعملية الميتابوليزم.

كمـــا درس أحـــد الباحـــثين تأثيـــر الأشـــعة الســـينية عـــلى أنـــزيم microsomal desulfurase حيـــث وجد أن تعريض ذكور الفئران rats عند عمر ٢٣ يوم إلى الأشعة السينية أدى إلى تثبيط عملية أكسدة مبيد الـــ azinophos-methyl خلال الثلاثة أسابيع الأولى من التعرض.

٨-٥-٤-٣- الضـــوء : Light

الضوء يؤثر على نشاط الأنزيمات وبالتالي نجد أن هناك إختلاف في الميتابوليزم لمركب معين، فعند وضع الحيوان الذي تم معاملته بمركب معين تحـــت نظـــام إضاءة مستمرة نجد أن الميتابوليزم يأخذ شكل معين يختلف إذا قمنا بتغيير نظام الإضاءة إلى ١٢ ساعة ضوء، ١٢ ساعة نهار مثلا.

٨-٥-٤-٤- الرطـــوبة: Moisture

لا يوجـــد تأثير واضح للرطوبة على الميتابوليزم في الفقاريات ولكن هـــذا التأثير يتضح في الحشرات، كما ذكرنا في حالة يرقات الذباب المنزلي المـــرباة عـــلى غـــذاء يحـــتوى على ٤٠ % رطوبة حيث كان نشاط أنزيم epoxidase فيهـــا عـــالي بالمقارنـــة باليـــرقات المـــرباة على غذاء مشبع بالرطوبة.

وعموما يمكننا القول أن عملية الميتابوليزم معقدة وتشمل العديد من الأنزيمات وتتوقف على عوامل كثيرة فسيولوجية وخارجية هامة جدا.

ويمكن أن نلخص ذلك في ما يلى:

١- يـــؤدى حـــدوث عمـــليات الأكســـدة والتحـــلل المـــائي phase one metabolism لـــلمادة الســـامة إلى وجود مجاميع فعالة في المـــبيد تسهل له عملية الإقتران مع مواد أخرى داخل جسم الكائن الحي خلا ل مرحلة phase two metabolism

٢- المواد المقترنة خلال الوجه الثاني لعملية الميتابوليزم تكون أكثر ذوبانا فـــي المـــاء مـــن المركب الأصلي وكذلك أكثر قطبية من نواتج الأكسدة والتحـــلل المائي التى تحدث خلال الوجه الأول لعملية الميتابوليزم ولذلك تكون أسهل في الخروج من الجسم.

٣- تتكون نواتج نشطة وسطية خلال الوجه الأول لعملية الميتابوليزم وتكون أكـــثر ســـمية مـــن المـــركب الأصـــلي وتســـمى هـــذه العمـــلية activation or intoxication وقـــد تتكون نواتج لعملية الميتابوليزم أقل سمية من المركب الأصلي وتسمى في هذه الحالة عملية detoxification

٤- نـــتيجة لاشتراك العديد من الأنزيمات في عملية الميتابوليزم لمركب واحد ونظـــرا لوجـــود أكـــثر مـــن موضع في المركب الواحد يمكن أن يهاجم بواســـطة هـــذه الأنـــزيمات المختـــلفة فإنه ينتج العديد من المشتقات لهذا المركب الواحد.

٥- نتيجة للاختلافات النوعية والكمية بين الأنواع المختلفة من الكائنات الحية والســـلالات والأفراد وأنواع الخلايا فأن المادة السامة يمكن أن يكون لها تأثيرات مختلفة تختلف باختلاف الظروف المحيطة.

الباب التاسع

إخــــراج المبيــدات

Excretion of Pesticides

الباب التاسع

إخراج المبيـــدات

Excretion of Pesticides

٩-١ - مقدمة

بعد دخول المادة السامة جسم الكائن الحي فإنه يطرأ عليها تحوٌيرات وتغيـــرات كيماوية نطلق عليها عمليات الميتابوليزم المختلفة وتشمل عمليات الأكســـدة والإخـــتزال والتحـــلل المائي وعمليات الإقتران كما تم شرحه في الفصـــل الـــثامن، وبذلـــك تصبح المادة السامة أكثر قطبية وذائبية في الماء بالمقارنة بحالتها الأولى ثم تشرع المادة السامة بعد ذلك في الخروج من جسم الكائن الحي.

٩-٢ - العوامل التى تتحكم في التخلص من المبيدات واخراجها

Factors controlling pesticide elimination

بصـــفة عامـــة نجـــد أن المـــبيدات المحبة للدهون لا تنفذ خلال جلد الـــثدييات بنفس درجة نفاذها من خلال جدار جسم الحشرات ولكنها يمكن أن تـــنفذ وتمتص جيداً من خلال الأمعاء فى الثدييات، وعند دخول المادة السامة الجســـم فـــإن المركبات الغير قطبية تتركز بداية فى الكبد ونجد أن المركبات الـــتى تحـــتاج إلى وقـــت طويل لكي يحدث لها ميتابوليزم يعاد توزيعها على أنسجة أخرى وهذا التغير فى عملية إعادة التوزيع مع مرور الزمن هو الذي يعـــطى نمـــط إخراجي متعدد الأوجه والذي يطلق عليه multicomartment للعديد من المبيدات المحبة للذوبان فى الدهون، وتكون الفترة اللازم مرورها لتوزيع نصف كمية المبيد ($t_{1/2}$) فى الوجه الأول first phase (distribution half-life) أقصـــر من الوجه الثانى seconed phase (distribution half-life) ، وقيمة $t_{1/2}$ للمبيد فى الوجه الثانى أقصر من الوجه الثالث وهكذا حتى

يصــل الى مرحلة الاتزان بين الدم والأنسجة المخزن بها ثم يشرع بعد ذلك فــي الخروج من الجسم، ومثل هذا النمط يوضح أن الجزء الأكبر من المادة الســامة يخضــع فى البداية الى أنزيمات الكبد حيث يحدث الميتابوليزم ومع مــرور الوقــت فإن جزء كبير من الجرعة تختزن فى الأنسجة الفقيرة فى الــدم مــثل الجلد والنسيج الدهنى حيث أن احتمال حدوث ميتابوليزم فى هذه الأنســجة قليل أو يكاد ينعدم وبذلك يحدث إخراج بسيط جداً لمعظم المبيدات قــبل تحولهــا إلى مركبات أكثر قطبية، وعلى ذلك فإن كمية التحورات التى تحــدث للمــبيد ومعــدل إخــراجه يحــدد فى النهاية بكل من معدل حدوث الميتابوليزم وكذلك نسبة تركيز المبيد فى الدم الى الأنسجة المخزن فيها.

وتختــلف كميــة المــبيد التى تخرج من الجسم عن طريق الكبد مع الــبراز أو عــن طريق الكلية مع البول على الوزن الجزيئى للمبيد وقطبيته والميتابوليزم، كما أنها أيضا تتوقف فى بعض الأحيان على نوع الكائن الحي (Matthews 1979)، أمــا الإخــراج عــن طريق التنفس فهو مقصور على المــبيدات التى لها درجة تطاير معقولة مثل المدخنات والأجزاء من المركب التى تتحول إلى ثانى أكسيد كربون أومركبات متطايرة أخرى.

وقــد أوضــح كل من Millburn *et al*, 1967; Aziz *et al*, 1971, Hiron *et al* 1972 أن الــوزن الجزيــئي وحده يتحكم في حوالي أكثر من ١٠% مــن نســبة مــا يخرج من المركب عن طريق الكبد، حيث أن الوزن الجزيئي الحرج الذي قد يؤثر على الخروج من الكبد بهذه النسبة يختلف على حســب نــوع الكائن الحي ، فنجد أن الوزن الجزيئي في حدود 50 ± 325 يعتــبر مناســبا لــلخروج الكبدي biliary excretion في الفئران rat، وأن الــوزن الجزيــئي فــي حدود 50 ± 400 يعتبر مناسبا للخروج الكبدي في خــنازير غــنيا guinea pigs، أمــا الــوزن الجزيئي في حدود 50 ± 475

يعتـبر مناسـبا لـلخروج الكـبدي في الأرانب rabbit أما بالنسبة للإنسان والرتب الأدنى منه فإن الوزن الجزيئى يكون مماثلا للوزن الجزيئي الحرج لـلخروج الكـبدي في الأرانب، أما بقية الأنواع الأخرى من الكائنات الحية فـإن الـوزن الجزيئي المناسب ينحصر بين ٣٢٥ – ٤٧٥، وفي حدود هذا المـدى فـإن الإخراج الكبدي يتفاوت تفاوتا بسيطا بين تلك الأنواع المختلفة، فـإذا كان الوزن الجزيئي أقل من هذا المدى فإن الاخراج الكبدي يقل وفوق هـذا المـدى وحتى ٥٠٠ دالتون فإن الإخراج الكبدي للمواد السامة يزداد (Smith 1973)

بصـفة عامة فإن الوزن الجزيئى المحدد لعملية الإخراج هو الوزن الجزيـئى لـلمركب عند خروجه من الجسم وليس للمركب الأصلى ، فعلى سـبيل المـثال، إذا تحـلل مبيد ما إلى جزئين صغيرين مثل معظم المبيدات الفوسـفورية والكرباماتية التي تتحلل مائياً داخل الجسم إلى جزيئات أصغر مـنها فإننا نتوقع أن يحدث لها خروج عن طريق الكلية urinary excretion بدرجـة أعـلى مما إذا لم يحدث للمركب تحلل مائي وتكوين جزيئات أصغر ولكن حدوث ميتابوليزم بسيط لتكون مركب أكثر قطبية مثل معظم المركبات الهيدروكـربونية فـإن المركب يميل للخروج عن طريق الكبد بدرجة أعلى، وعملية اقتران المبيدات لا تزيد فقط من قطبية المركب الأصلى ولكنها أيضاً تـزيد مـن الـوزن الجزيـئى ممـا يؤثـر عـلى عملية الاخراج الكبدى hepatic excretion كما ذكرنا من قبل.

الإخـراج عن طريق الكبد يعبر عنه بالجزء من الجرعة الذى يخرج مـع الصـفراء bile التى يفرزها الكبد وفى النهاية يخرج مع البراز feces بيـنما اعادة امتصاصه من الأمعاء ينتج عنه إعادة الجزء الخارج من المبيد إلى الكـبد مرة أخرى خلال ما يسمى بالدورة البابية portal circulation أو

مـــا يسمى enterohepatic circulation وهذه العملية تؤدى إلى زيادة فترة نصف عمر المبيد كما حدث مع مبيد Kepone (Cohn *et al* 1978).

٩-٣- طرق إخراج المبيدات:

طرق رئيسية يخرج بها المبيد من الجسم وهى الخروج عن طريق الكبد hepatic system وعن طريق الكلية renal system وعن طريق التنفس exhalation or respiratory system

ويعتـــبر إخـــراج المبيد عن طريق الكبد والكلية من أهم الطرق بينما الإخـــراج عـــن طريق التنفس فهو محدد للمركبات المتطايرة مثل المدخنات وغيـــرها وكذلـــك المـــبيدات التى تتحول ميتابوليزميا إلى CO_2 أو مركبات مـــتطايرة وتختـــلف كمية المبيد التى تخرج عن طريق الكبد أو عن طريق الكـــلية بإخـــتلاف الـــوزن الجزيـــئى لـــلمركب وقطبية المركب والتحولات الميـــتابوليزمية المختـــلفة لهـــذا المبيد وكذلك تتوقف على نوع الكائن الحي وأحيانا تتوقف على جنس الكائن الحي.

وتوجـــد طرق أخرى ثانوية يتخلص بها الجسم من المبيدات إلى جانب طرق الإخـــراج الرئيســـية وتعتـــبر هـــذه الطرق الثانوية مكملة لطرق الإخراج الرئيسية، ومنها الخروج مع إفرازات العرق واللعاب ecretion in sweat and saliva الخروج إلى الشعر والأظافر elimination to hair and nails الخـــروج مع إفرازات اللبن وأثناء الرضاعة secretion in milk الخروج فـــي البيض elimination in eggs الخروج عن طريق المشيمة ووصوله إلى الأجـــنة elimination in fetus الخـــروج عـــن طـــريق السائل المنوي seminal fluid.

وتوجد علاقة وثيقة بين طريقة التعرض للمبيد والطريقة التى يخرج بها المبيد من الجسم، ويمكن ربط عمليات الإخراج مع طريقة التعرض للمادة السامة على النحو التالي:

أولا: إذا كـــان التعرض للمادة السامة عن طريق البلع Ingestion فإن المـــبيد يصـــل إلى الأمعاء Gastrointestinal tract و يتعرض لعمليات ميـــتابوليزم فى الأمعـــاء وقـــد يحـــدث له إخراج مثل العديد من المشتقات الميـــتابوليزمية بـــدون أن يدخل الجسم، ومعدل إمتصاص المبيد فى الأمعاء يـــتوقف على نوع المبيد والجرعة ورقم الحموضة ومحتويات الأمعاء وهنا يسير المبيد في أحد إتجاهين:

الإتجـــاه الأول : أن يخرج المبيد مع البراز كما هو بدون أي تغيرات تطرأ عليه.

الإتجـــاه الـــثاني : أن يذهـــب المـــبيد إلى الكـــبد مـــن خـــلال دورة enterohepatic circulation ويحـــدث له تحويرات كيماوية في الكبد ثم يخرج مع الصفراء ويذهب إلى الأمعاء ليخرج مع البراز.

ثانيـــا: إذا كان التعرض عن طريق الإستنشاق inhalation فإن المبيد يصل إلى الرئتين ثم يأخذ أحد مسارين:

المســـار الأول: أن يذهب إلي الأمعاء Gastrointestinal tract ويتصرف كما في حالة بلع المبيد.

المسار الثاني: أن يحمل مع تيار الدم blood and lymph وسوف نشرح مصير المبيدات التى تصل إلى الدم بعد قليل.

ثالـــثا: إذا كان التعرض للمبيد عن طريق الجلد dermal أو الحقن تحت الجـــلد .S.C أو خلال العضلات .I.M أو خلال البطن .I.P أو خلال الوريد .I.V فـــإن الطريق الوحيد للمبيد في كل هذه الحالات هو الوصول إلى تيار

الـدم أي أنه يدخل إلى الدورة الطرفية peripheral circulation ويمر على جميـع أنسـجة الجسم قبل أن يصل الى الكبد. وعلى ذلك تكون فرصة المبيد ليصـل الى مكـان إحـداث الأثر السام أو إلى مكان للتخزين أعلى فى حالة الحقن عن طريق الوريد بالمقارنة بالمعاملة الفمية أو خلال البطن.

وكذلـك نجـد أن المـبيد الـذي يدخـل الجسم عن طريق البلع أو الإستنشـاق وعندما يصل إلى الكبد فإنه قد يصل إلى تيار الدم وكذلك المبيد الـذي وصـل إلى تيار الدم بعد التعرض عن طريق الجلد أو الحقن يذهب إلى الكـبد وذلـك يعـنى أن المادة السامة تصل إلى الكبد عن طريق الدم وتخرج من الكبد مع تيار الدم.

ويتضـح تأثير طريقة تطبيق المبيد بدرجة كبيرة فى حالة المركبات الـتى يحـدث لهـا ميـتابوليزم سـريع مثل بعض المبيدات من أصل نباتى Botanical pesticides، بينما يكون تأثير طريقة التطبيق على إخراج المبيد ضئيل جداً فى حالة المبيدات التى تمتص بسرعة وتحوراتها الكيماوية بسيطة أو بطيئة مثل بعض المبيدات الهيدروكربونية المكلورة.

وعندما تصل المادة السامة إلى الدم فى النهاية بعد أي طريقة من طرق التعرض فإنها تسلك أحد أربعة طرق:

أ- تذهب المادة السامة إلى الكبد liver ثم بعد ذلك تخرج مع الصفراء bile إلى الأمعاء gastrointestinal tract ثم تخرج مع البراز feces

ب- تذهب إلى الكليتين kidneys ثم إلى المثانة ثم تخرج مع البول urine

جـ- تذهـب إلى الرئـتين ثـم إلى alveoliثم تخرج مع هواء الزفير expired air

د- تذهب إلى سوائل الجسم الخلوية extracellular fluids ثم إلى أماكن الإفراز المختلفة secretory structure ثم تخرج مع إفرازات الجسم.

٩-٣-١- الإخراج عن طريق الكلية

Renal or urinary excretion

يـلعب الجهاز البولي urinary system دورا هاما في حفظ توازن خلايـا وأنسـجة الجسـم عن طريق إفراز بول وبالتالي التخلص من الماء الزائد عن حاجة الجسم كما يتخلص الجهاز البولي من الفضلات النتروجينية علـى شـكل يوريـا مع البول وكذلك يفيد في التخلص من الأملاح المعدنية الـزائدة عـن حاجـة الجسم وبالتالي يحفظ التوازن الأسموزى لخلايا الجسم وأخيـرا يعتبر الجهاز البولي له دور هام جدا في عزل والتخلص من جميع نواتج التمثيل الغذائى والنواتج الثانوية للغذاء، وبالإضافة إلى ذلك فإن المواد الغريبة فى الجسم والتى تحب الذوبان فى الماء وكذلك النواتج القطبية للمواد السامة الغير قطبية أساساً جميعها تخرج مع البول.

ولكـي نفهم ميكانيكية الاخراج عن طريق الكلية لابد من فهم الجهاز البولي جيداً ولذلك سوف نتعرض قليلا الى شرح الجهاز البولي.

٩-٣-١-١- تركيب الجهاز البولي:

يـتركب الجهاز البولي عموما من الكليتان والحالبان والمثانة البولية، وسوف نتناول كل جزء على حدة لشرح مكوناته ودوره في عملية الإخراج:

أولاً: الكليتان Kidneys

يكـون السـطح الداخـلي للكلية مقعر وفى وسطه سرة تتصل بقناة الحالب والأوعية الدموية والأعصاب الصادرة والداخلة للكليتين وتتركب كل كلية من الآتي:

أ- القشـرة cortex وهى المنطقة الخارجية من الكلية وتحتوى على أوعية دموية كثيرة.

ب- النخاع medulla وهو الجزء الداخلي من الكلية ويمتد نحو الداخل مكونا إمتدادات هرمية الشكل تسمى أهرامات ملبيجي malpighian pyramids ويحاط النخاع بفراغ أو تجويف داخلي يعرف بحوض الكلية kidney pelvic ويتصل بحوض كل كلية أوعية دموية رئيسية هي الشريان الكلوي renal artery وهو يحمل الدم المؤكسد لتغذية الكلية والوريد الكلوي renal vein وهو يجمع الدم غير المؤكسد من الكلية ويصبه في الوريد الأجوف السفلي ومنه إلى القلب. كما يخرج من الكلية قناة الكلية وتسمى الحالب ureter وينقل الحالب البول من الكليتين إلى المثانة البولية urinary bladder. أما من الناحيٌة التشريحية تتركب كل كلية من وحدات أنبوبية صغيرة جدا تسمى الوحدات الكلوية أو النيفرونات nephrones

والنيفرون هي وحدة التركيب والوظيفة في الكلى وتبدأ النيفرون من منطقة القشرة وتمتد إلى منطقة النخاع، وتحتوى كل كلية على ما يزيد على مليون من النيفرونات وهو عدد يفوق حاجة الكلية ولكنه موجود لأن بعضها يتعطل ويفسد لدرجة يمكن إستئصال إحدى الكليتين، وتتركب كل وحدة كلوية أو نيفرون من الأجزاء التالية:

أ- محفظة بومان Boman's capsule وهى كيس مزدوج الجدران يحصر مجموعة كبيرة من الشعيرات الدموية يطلق عليها glomerulus وهي تقع بين شريانين دقيقين هما الشريان الوارد afferent arteriole وهو فرع دقيق من الشريان الكلوي يجلب الدم إلى glomerulus والثاني الشريان الصادر efferent arteriole ويحمل الدم بعيدا عنها.

ب- أنبوبة النيفرون nephritic tubule وهى أنبوبة خيطية رفيعة جدا وملتوية.

ثانياً: الحالبان Ureters

الحـــالب أنـــبوبة رفيعة طولها حوالي ٣٠ وسمكها ٠،٧٥. سنتيمترا ويعمل على توصيل البول من حوض الكلية إلى المثانة البولية.

ثالثاً: المثانة البولية Urinary bladder

تســـتخدم لـــتخزين البول بشكل مؤقت حتى يحين تفريغه وهى كيس عضلي ذو جدر عضلية قوية وللمثانة القدرة على الإنقباض والإنبساط لدرجة أنهـــا تتســـع في المعدل لحوالي لتر من البول في وقت واحد، وللمثانة ثلاث فـــتحات إثنين منها تتصلان بالحالبين والفتحة الثالثة تفتح على الفتحة البولية وعندما تمتلئ المثانة بحوالي ٣٠٠ مللي لترا من البول فإنه يحدث لجدرانها إنقباضـــات متوالية إنذارا بالرغبة في التبول، وعند التبول تنقبض عضلاتها وتـــرتخى العضلة العاصرة فيمر البول في مجرى القناة البولية urethera ثم إلى طريق الفتحة البولية إلى الخارج.

٩-٣-١-٢- ميكانيكية إفراز البول وخروج المبيدات معه:

إن عملية تكوين البول تحدث على ثلاثة مراحل كما يلي:

أ- الترشيح glomerular filtration

يدفع القلب الدم تحت ضغط معين من إنقباض وإنبساط عضلة القلب ونظـــرا لوجـــود إختلاف في القطر بين الشريان الوارد والشعيرات الدموية للكـــلية فإنـــه يـــتكون ضغط عالي يؤدى إلى ترشيح الجزء السائل من الدم (بلازمـــا الدم) خارج الشعيرات فينفذ خلال جدر محفظة بومان إلى تجويفها عـــن طـــريق المـــرور خـــلال فـــتحات الـــ glomerular العديدة (قطرها ٧٠ – ١٠٠ أنجستروم)، وأى مذاب فى البلازما وحجمه صغير لدرجة تكفى لـــلمرور خـــلال هـــذه الفـــتحات ســـوف يمـــر ويخـــرج مـــع الراشـــح glomerular filtrate وذلـــك يشـــرح لنا ضرورة حدوث ميتابوليزم للمبيدات

ذات الـوزن الجزيئي الكبير حتي تتحول الى جزيئات صغيرة الوزن وبالتالي يسـهل خـروجها مع البول بهذه الميكانيكية أما الجزيئات الكبيرة لدرجة لا تمكـنها مـن المرور أو أنها كانت صغيرة ولكن إرتبطت مع بروتينات أدت الى زيـادة وزنهـا الجزيـئي لن تظهر فى الراشح ولذلك إما أن تتغير حتى يمكنها المرور أو أنها تخرج بميكانيكية أخرى خلاف الترشيح.

ب- إعادة الإمتصاص reabsorption

عند مرور السائل الراشح عبر الأنابيب البولية يحدث فيها إمتصاص المـاء ولـولا ذلـك لـتعرض الجسم لنقص شديد في الماء وبالتالي تعرض الإنسـان لـلجفاف والموت لكن إعادة إمتصاص الماء تحافظ على نسبة ماء الجسم ثابتة، كما يجرى إمتصاص إنتخابي للمواد النافعة للجسم مثل الأملاح المعدنيـة والأحماض الأمينية والدهنية والهرمونات والفيتامينات والسكريات، وإمتصاصـها يحتاج إلى طاقة لأنها عملية نقل نشط تعيدها أخيرا إلى الدورة الدموية العامة في الجسم. والمركبات الغير قطبية تعبر جدر الخلية بسرعة بالمقارنـة بالمركبات القطبية، ولذلك فان إعادة إمتصاصها يكون أسرع من المركـبات القطـبية ويكون خروج المركبات الغير قطبية مع البول أقل من خـروج المركبات القطبية والمحبة للذوبان فى الماء وذلك يفسر لنا ضرورة حـدوث عمـليات ميتابوليزمية للمبيدات والتي تؤدي إلى زيادة قطبيتها مما يسـهل لهـا الخـروج مـع البول وتسمى هذه الميكانيكية إعادة الإمتصاص Tubular reabsorption

جـ- الإفراز Tubular secretion

الميكانيكيـة الثالـثة لخروج المواد الذائبة فى البلازما مع البول من خـلال الكـلية يكـون عـن طـريق الإفراز، فنجد أنه بالإضافة إلى إعادة إمتصـاص كميات كبيرة من الماء والمواد النافعة الأخرى فإن جدر الأنابيب الـبولية الملتوية البعيدة قادرة على إستخلاص بعض المواد العضوية الغريبة أو بعـض مخـلفات الميتابوليزم كمادة الكرياتين أو بعض السموم أو متبقيات

المبيدات من الدم وتضاف هذه المواد إلى سائل البول الذي يتجمع في حوض الكــلية ومـــنه ينتقل عبر الحالب إلى المثانة البولية حيث يتجمع البول هناك حتى يحين التخلص منه عن طريق الفتحة البولية.

إن خـــروج المـــبيدات مع البول يكون بنفس ميكانيكية خروج المواد الطـــبيعية وكما ذكرنا سابقاً أن المركبات القطبية ذات الحجم الذى يسمح لها بالمـــرور بالترشـــيح يـــتم التخلص منها عند مرور البلازما ويتم تركيز هذه المركـــبات فى الأنابيب Tubules ويحدث إعادة إمتصاص بنسبة ضئيلة لتلك المركـــبات القطـــبية ولذلك فهى تخرج بسهولة مع البول. أما المركبات التى ترتـــبط مـــع بروتينات البلازما لايمكنها المرور بالترشيح خلال الكلية ولكنها تمر عن طريق إفرازات الأنابيب tubules secretion طالما أن ارتباطها مع الـــبروتين عكسياً وبعد أن يتم إزالة جزء من المادة السامة الذائبة فى البلازما عـــن طـــريق الكـــلية فإن كمية أخرى من المواد السامة تتفكك من البروتين المرتـــبطة معـــه لـــكى يحدث إتزان بين المادة السامة المرتبطة مع بروتين الـــبلازما والأخـــرى الحرة الغير مرتبطة وهكذا فإن الإتزان محكوم بكل من ذائـــبية المـــادة الســـامة فى البلازما وميلها للإرتباط مع بروتينات البلازما. والمادة السامة المتحررة بعد ذلك يكون لديها الفرصة للخروج من الكلية عن طريق الإفراز من الأنابيب وهكذا.. وبهذه الطريقة تخرج كميات معقولة من المادة السامة التى كانت مرتبطة مع بروتينات البلازما، أما المركبات المحبة للذوبان فى الدهون لا نتوقع أنها تخرج من الكلية بهذه الميكانيكية لأنها تنتشر بسهولة وتعبر جدار الخلية ويعاد امتصاصها فلا تخرج بهذه الطريقة.

٩-٣-٢- الإخراج عن طريق الكبد

Hepatic or biliary excretion

إن اخـــراج المـــبيدات عـــن طريق الكبد يعتبر أيضا من أهم طرق الإخـــراج ، ومن المعروف أن نواتج الميتابوليزم الذى يحدث فى الكبد لأى

مـــادة ســـامة تخرج إلى الدم أو مع الصفراء التى يفرزها الكبد، وخلايا الكبد منفذة جداً للجزيئات الكبيرة نسبياً بالإضافة إلى أن المواد الذائبة والناتجة عن الميـــتابوليزم فى الكـــبد تنتقل من خلايا الكبد الى الصفراء أو إلى الدم بالنقل النشط أو السلبى.

٩-٣-٢-١- تكوين الصفراء والإفرازات الكبدية

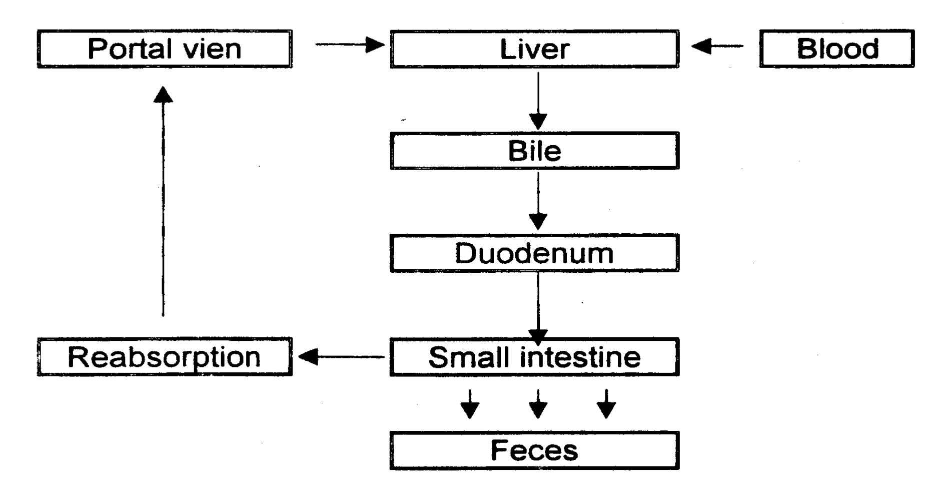
Bile formation and hepatic secretion

إن المركبات التى تخرج مع الصفراء تكون عادة amphipathic أى لهـــا شق قطبي وآخر غير قطبى، وتفرز الصفراء من خلايا الكبد خلال قناة الصـــفراء حيـــث تتدفق من النهايات الموجودة فى قناة الصفراء ثم الى القناة الكـــبدية ثم المرارة (الحويصلة الصفراوية)، والمرارة تعمل كمخزن للصفراء حـــتى يـــتم هضم المادة الغذائية، ثم بعد ذلك تقوم الإفرازات الهرمونية بحث المـــرارة على تحرير محتوياتها إلى الإثنى عشر حيث أحماض الصفراء مثل حمض الكوليك وتؤدى إلى إستحلاب الدهون وتسهل إمتصاصها من الأمعاء الدقيقـــة، وبعـــض أنـــواع الكائـــنات الحيـــة مثل الفئران ليس لها حويصلة صـــفراوية وتتدفق الصفراء باستمرار إلى الإثنى عشر كلما تتكون، ومعظم المـــواد الســـامة الموجـــودة فى الصـــفراء تكون نتيجة الميتابوليزم، والوزن الجزيـــئى يكون هو العامل المحدد فى طريقة إخراج المبيد من جسم الكائن الحى حيث يوجد عتبة threshold تحتها تخرج نسبة عالية من المركبات مع الـــبول وفوقهـــا تخرج نسبة عالية من المركبات مع الصفراء، ومن المظاهر الهامة فى الإخراج عن طريق الصفراء ما يتعلق بالدورة البابية حيث نجد أنه بعـــد إمتصـــاص المادة السامة ونقلها إلى الكبد فإن المادة السامة الغير قطبية تتأكســـد ثـــم تقترن، وعلى حسب وزنها الجزيئى يتحدد إخراجها عن طريق الـــبول أو الصـــفراء، وعندما تدخل المادة المقترنة conjugates إلى الأمعاء فإنهـــا قد تتحلل مائياً بواسطة الكائنات الدقيقة microflora أو نتيجة ظروف

أخـــرى فى الأمعاء مثل الحموضة أو غيرها، ويعاد إمتصاص المادة السامة مـــرة أخـــرى مـــن الأمعـــاء وتـــرجع إلى الكـــبد خـــلال الـــدورة البابية portal cirulation وهذه العملية قد تتكرر أكثر من مرة مما يؤدى إلى زيادة معـــنوية فى قيمـــة نصف عمر الحياة للمادة السامة biologic half-life وقد يسبب ضررا للكبد.

لكي نفهم دور الكبد في الإخراج والتخلص من المادة السامة يجب أن نفهـــم مـــا يطلق عليه الدورة البابية Hepatic portal system وتعتبر هذه الـــدورة جزءا هاما من الدورة الدموية في الجسم حيث تكون فيها دورة الدم غيـــر عادية ، فالدم الشرياني يدخل بواسطة شريان الكبد hepatic artery بينما الدم الوريدي في الأوردة الدموية الآتية من المعدة والبنكرياس والطحال والأمعـــاء والمحملة بالمواد الغذائية المهضومة تتحد في وريد رئيسي يسمى بـــالوريد الكـــبدي الـــبابي hepatic portal vein الذي لا يصب في القلب مباشرة ولكنه يتجه نحو الكبد ويتفرع داخل الكبد إلى فروع كثيرة جدا تنتهي بشـــبكة مـــن الشـــعيرات الدموية التى لا تلبث أن تتجمع ثانية لتكون أوردة صـــغيرة تـــتحد معا لتكون أوردة أكبر فأكبر حتى تكون في النهاية الأوردة الكـــبدية hepatic vein والتى يصدر الدم منها ويصب في الوريد الأجوف الســـفلي إلى القلب وهكذا نلاحظ أن الكبد له دورا هاما في هذه الدورة حيث أنـــه في أثناء ذلك يقوم بوظائفه الفسيولوجية ذات الأهمية على المواد الغذائية المهضـــومة وذلك عن طريق التأكد من سلامتها وطرد أو فصل المواد الغير مـــرغوب فيهـــا أو المـــواد السامة منها قبل إستيعابها في الدورة الدموية في الجســـم. وعموما يدخل الدم إلى الكبد سواء من خلال الـــ hepatic artery أو مـــن خلال الـــ portal vein والكبد يفرز عصارة تسمى الصفراء والتى تمـــر فـــي قناة الكبد hepatic duct إلى القناة العامة وتخزن في الحوصلة الصـــفراوية أو المرارة gall bladder وتمر العصارة الصفراوية إلى الإثنى

عشـــر عن طريق القناة الصفراوية bile duct التى تفتح قرب بواب المعدة، والصـــفراء لهـــا وظـــائف عديدة منها التخلص من المواد السامة عن طريق إمـــرارها مـــع الصفراء إلى الأمعاء وأخيرا مع البراز خارج الجسم، وبهذه الطـــريقة يعمـــل الكـــبد عـــلى هدم وتحطيم السموم التى تمتص في الأمعاء وبالتالي يساهم في تنقية الدم منها. ويوضح شكل (٩-١) الدورة البابية:



(Fig. 9-1): Enterohepatic circulation

وكمـــا ذكـــرنا ســـابقا يمكن أن يعاد إمتصاص المبيد مرة أخرى من الأمعـــاء وتعـــود المـــادة السامة إلى الكبد مرة أخرى وهى ما تسمى بـــ entero hepatic circulation وهـــذه العمـــلية من شأنها إطالة عمر المبيد، وقد يهرب المركب خلال الـــ peripheral circulation إلى المثانة ويخرج مـــع الـــبول، وعملية إعادة إمتصاص المبيد من الأمعاء وخروجه مع البول تحـــدث مـــع بعض المركبات مثل المركبات الثنائية الحلقات الأحادية الكلور monochlorobiphenyls حيـــث تصـــل نسبة إخراجها بهذه الطريقة إلى حوالـــي ٥٠% ولكـــن بزيادة ذرات الكلور في مثل هذه المركبات الثنائية

... يقلل من فرصة خروجها مع البول حيث نجد أن هذه النسبة تقل إلى ... مع مركبات hexachlorobiphenyls

٩-٣-٢-٢- العوامل التى تؤثر على الإخراج الكبدي Biliary excration

أ- الوزن الجزيئى Molecular weight

يؤثــر الــوزن الجزيئى كما ذكرنا على إخراج المواد الكيماوية عن طريق الكبد، وقد وجد أن الوزن الجزيني للمشتقات الخاصة بالمواد السامة ... في الصفراء يتراوح بين ٣٠٠- ٤٠٠ أو أكثر.

ب- القطبية Polarity

المجــاميع القطــبية فى المــادة الســامة ضــرورية لكي تخرج مع الصفراء. ويجدر بنا الإشارة هنا إلى نوعين من المركبات :

النوع الأول: مركبات تحتوى أساساً على مجاميع قطبية فى تركيبها الجزينى وتخرج كما هى بدون تغيير مع الصفراء.

النوع الثاني: مركــبات يحدث لها تحولات ميتابوليزمية تؤدى إلى وجود مجاميع قطبية فيها قبل أن تشرع فى الخروج مع الصفراء.

جـ- التركيب الكيماوى Chemical stracture

إن وجــود مجموعــة معينة من المركب الكيماوى يمكن أن تزيد من خروجه مع الصفراء بصرف النظر عن وزنها الجزيئى أو قطبيها.

د- إرتباط المادة السامة مع بروتينات البلازما Binding to plasma protein

عندما ترتــبط المادة السامة مع بروتينات البلازما فإنها تشرع فى الخروج مع الصفراء وذلك لأن إرتباط المادة السامة مع بروتينات البلازما ... الــتى تنــتقل بها المادة السامة الى الكبد ، أو أنه يعتقد أن ... التي يمتص بها الكبد المادة السامة قبل إخراجها مع الصفراء تشبه ... إرتباط المادة السامة مع بروتين البلازما.

هـ- الميتابوليزم metabolism

مـن الضـروري أن يحدث تحور كيماوى للمادة السامة التى تشرع فـي الخروج مع الصفراء وذلك لإضافة مجاميع قطبية لجزئ المادة السامة، وكذلك قد يؤدى هذا التحور إلى زيادة الوزن الجزيئى وذلك مطلوب للخروج مع الصفراء.

و- النوع والسلالة والجنس Species, strains, and sex factors

إن إخـراج المـادة السـامة أو نواتجهـا الميتابوليزمية عن طريق الصـفراء يختـلف بإخـتلاف نـوع الكائن الحى وقد يختلف أيضاً بإختلاف السلالات نفسها أو بإختلاف الجنس.

٩-٣-٢-٣- العلاقة بين إخراج المواد السامة عن طريق الكبد والكلية

إن الجسـم يتخـلص من المادة السامة بإخراجها عن طريق الكبد أو الكلية أو كلاهما معاً وإذا كان التخلص من المادة السامة يتم بدرجة كبيرة من خـلال الكلية فإن ذلك يقلل من فرصة خروج المادة السامة مع الصفراء لأن كمية المبيد المتبقية تكون قد تناقصت إلى حد كبير، وعلى الرغم من ذلك فإن نقص الإخراج الكبدى للعديد من المركبات العطرية الصغيرة الوزن الجزيئي لا يكـون نـتيجة لزيادة اخراجها عن طريق الكلية، وكذلك إخراج العديد من المركـبات عن طريق الكبد لا يزيد زيادة واضحة إذا ما توقف خروجها مع الـبول، وفى النهاية يمكن القول أن المركبات القطبية والتى لها وزن جزيئى كـبير نسبياً تميل إلى الخروج أكثر مع الصفراء ومن هنا يتضح أن كلا من الإخراج الكبدى والكلوى يكملان بعضهما البعض.

ولكي تخرج المادة السامة سواء مع renal or hepatic excretion لابـد أن يصل المبيد إلى تيار الدم blood stream، وبذلك يتدفق الدم إلى هـذه الأعضاء من خلال الـ hepatic and renal veins والمركبات التى

تصـــل مـــع الدم إلى أي من الكبد أو الكلى لابد أن يحدث لها تحور كيماوي أولا ثـــم بعد ذلك تخرج مع الصفراء من خلال الكبد إلى الأمعاء لتخرج مع الـــبراز أو أنها تخرج مع البول من خلال الكلية، وفى بعض الحالات القليلة نجـــد أن المركـــبات الشحيحة الذوبان في الدم والتي وصلت إلى الأمعاء عن طـــريق البـــلع مـــثل المـــبيدات الهيدروكلورينية فإنها قد تخرج إلى الجهاز الهضـــمي مباشـــرة وبدون أن تمتص في تيار الدم ثم تخرج مع البراز على صورتها الأصلية وبدون أن يحدث لها أي تحور.

ويتوقف معدل وطريقة إخراج المادة السامة على ما يلى:

أ- معدل إمتصاص الكبد والكلى لهذه المادة السامة من الدم.

ب- ميـــل الكـــبد أو الكـــلى لأخذ هذه المادة السامة خلال النظام الإخراجي الخاص به.

وتوجـــد فـــتحات كبيرة على جدار الكبد تسمح بمرور الجزيئات الكبيرة حـــتى وزن جزيـــئي 5000 Dalton وتســـمى هـــذه الفـــتحات hepatic parenchymal cells كمـــا أن ذائـــبية هذه المركبات في الدهون يعتـــبر عـــامل هـــام جـــدا لكي يمتص بواسطة الكبد ثم تقوم أنزيمات الكبد بتحويـــلها إلى مركـــبات عالية القطبية. أما المبيدات التى لها قطبية عالية لا تمـــتص خلال النظام الكبدي hepatic system ولكنها تخرج خلال النظام الـــبولي urinary system وقد تخرج هذه المبيدات العالية القطبية من خلال النظام الكبدي ولكن بدون حدوث أي تغير كيماوي.

وبذلـــك يعتبر النظام البولي مفيد في خروج المبيدات القطبية بينما يكون النظام الكبدي مفيدا في خروج المبيدات الغير قطبية (Matthews, 1979).

٩-٣-٣- إخراج [illegible] عن طريق [illegible]

Respirator[illegible]

إن العـ[illegible]

التـنفس حيـ[illegible]

الحويصـلات [illegible]

عمـلية تـبادل [illegible]

الـدم إلى الهـ[illegible]

معقولة فإنها يمـ[illegible] CO_2 [illegible]

المادة الكيماوية [illegible]

فـي صورة CO_2 [illegible]

في الدم وكذلك [illegible]

معين له ذائبية [illegible]

أما إذا كان المر[illegible]

لها تأثير واضح [illegible]

٩-٣-٤- إخراج المبيدات عن طريق جهاز المعدمعوي

Gastrointestinal tract

إن العـ[illegible]

يرجع لأكثر من [illegible]

أ- عدم حدوث [illegible]

ب- أن المبيد [illegible]

جـ- أن المـ[illegible]

البنكرياس

د- أن المبيد [illegible]

وبصفة عامة فإن كل من المعدة والأمعاء يفرز طبيعياً حوالي ٣لترات من السوائل في اليوم في الإنسان ولذلك يمكن أن تخرج المواد الغريبة مع هذه السوائل جنبا إلى جنب، وقد أشار (Rozman et al 1982) أن الإخراج عن طريق الأمعاء قد يعتبر مخرج أساسي للمبيدات المحبة جداً للذوبان فى الدهون مثل المركبات الهيدوكربونية المكلورة، TCDD ، PCBs

أمثلة لخروج المبيدات مع البول و البراز و التنفس

أولاً: المركبات الهيدروكربونية المكلورة
Organochlorine compounds

إن الوزن الجزيئى و الذائبية العالية فى الدهون للمركبات الهيدروكربونية المكلورة بالمقارنة بالمبيدات الأخرى يرجع إلى وجود الكلور فيها، علاوة على ذلك فإن ميتابوليزم تلك المركبات يتم عادة بواسطة عمليات الأكسدة أو إزالة HCl نوعا ما عن حدوث عمليات التحلل المائى الذى يحدث مع الكربامات أو الفوسفات ومعظم المبيدات الأخرى، ولذلك نجد أن نواتج الميتابوليزم للمركبات الهيدوركربونية المكلورة يظل له وزن جزيئى عالى وقد يزداد وزنه الجزيئى عن المركب الأصلى وهكذا يصبح خروج هذه المبيدات مع البراز سائد أكثر من خروجه مع البول (جدول ٩-١) وميتابوليزم المبيدات الهيدروكربونية المكلورة عن طريق الأكسدة يؤدى إلى زيادة قطبية المركب مما يؤدى إلى سهولة إقترانه وخروجه بينما إذا حدث لها ميتابوليزم بإزالة HCl فإن ذلك يؤدي إلى زيادة طفيفة فى القطبية أوقد يؤدي أحيانا إلى تقليل القطبية، ويتم أكسدة DDT فى الثدييات إلى DDA أو يتم إزالة HCl من جزىء DDT فيتحول إلى DDE وهنا نجد أن DDA يقترن ويخرج سريعاً مع البراز بينما نجد أن جزيء DDE الذى مازال له ميل للذوبان فى الدهون وليس له فرصة للإقتران يظل له نصف عمر حياة

مشـــابه للمركب الأصلي DDT ويخرج الـــ DDE أو الـــ DDT بكميات ضـــئيلة جداً قبل أن يحدث له ميتابوليزم أكثر، وقد أشار (Bleavins et al 1982) أن HCB يخـــرج مع البول بنسبة ٥% بينما يخرج حوالى ٤٥% منه مـــع البراز فى الـــ Ferret الأوروبى (وهو حيوان ثدييى يشبة ابن عرس)، وقـــد ذكر الباحث (Bedford et al 1975) أن مركبات cyclodiene تتأكسد عـــادة بإضـــافة مجموعة هيدروكسيل إليها والتى تسهل حدوث اقتران لهذه المركـــبات ومـــن ثـــم خروجها بينما فى حالة مبيد Endrin الذى يتبع نفس المجموعة ولكنه يحتوى على صورة إينولية Enol form فإنه يقترن مباشرة بـــدون حدوث أى أكسدة، ويجدر بنا الإشارة هنا إلى إنه توجد إختلافات بين الأنواع فى إخراج كل من مبيدى dieldrin , endrin ويتضح ذلك فى كل من الفـــأر rat والأرنـــب rabbit ومـــن المعروف أن هذين المبيدين لهما نفس الـــوزن الجزيـــئى ويخرجان من جسم الكائن الحى أساساً بعد الإقتران ولكن الأرنـــب كما ذكرنا سابقاً يسمح بمرور الجزيئات ذات الوزن الجزيئي العالي خـــلال الصفراء بالمقارنة بالفأر ولذلك نجد أن الأرنب يخرج نسبة أعلى من المـــبيدين مـــع البراز، ومن ناحية أخرى نجد أن بين ذكور وإناث الفأر rat توجـــد إخـــتلافات كـــبيرة فى خـــروج المـــبيد مـــن الجســـم، فقـــد وجـــد (Kelevay, 1970, 1971) معـــدل إخـــراج المبيدين مع الصفراء في ذكور الفـــئران حوالي ٣ – ٤ أضعاف ما يخرج فى حالة الأناث وذلك بسبب أن ميتابولزم المبيدين فى كبد ذكور الفئران أسرع منه فى الإناث.

ثانياً: المبيدات الفوسفورية العضوية Organophosphorus compounds

يتم تنشيط المبيدات الفوسفورية بواسطة أنزيمات الأكسدة عن طريق حـــدوث عمـــليات الأكسدة، بينما يحدث إزالة لسميتها بتحليلها مائياً بواسطة أنـــزيمات phosphatases وكذلـــك إزالـــة مجـــاميع الألكيـــل من الجزء الفوسفوري فى الجزيء (O'Brien, 1967)، وهكذا ينتج من عمليات التحلل

الأنـــزيمى لهـــذه المبيدات نواتج مثل dialkyl phosphates ومواد مقترنة أخـــرى وهى جزيـــئات أصغر وأكثر قطبية من المركبات الأصلية وبالتالى يســـهل خــروجها مــع الــبول (جدول ٩-٢)، وأن نسبة ما يخرج من تلك المـــبيدات فى الــبول بعــد دخولهـــا عن طريق الفم يشرح لنا أن المبيدات الفوســـفورية تمـــتص ســـريعاً من الأمعاء، وعادة ما يحدث إخراج لمثل هذه المركـــبات خـــلال اليـــوم الأول مـــن المعاملة ولذلك يفترض أن ميتابولزم المـــبيدات الفوسفورية سريع نسبياً. وقد أشار (Abu-Qare et al., 2000) أن حوالى ٩١% من مبيد methyl parathion يخرج مع البول فى الـــ rat بيـــنما يخرج حوالى ٣% فقط من الجرعة المعطاة مع البراز. وتوجد ملاحظـــات أخـــرى على ميتابولزم المبيدات الفوسفورية وإخراجها وهى كما أشـــار كـــل من (Menzer and Casida, 1965, Potter et al, 1973) أن مجموعـــة N-methyl فى مبيد الـــ Bidrin وكذلك مجموعة Vinyl فى مـــبيد dichlorovos تـــتحول إلى CO_2 بكميـــات معقولـــة، بيـــنما أشـــار (Fored et al, 1966) أن مجموعـــة الكربونيل فى مبيد imidan تتحول نســـبة قليلة جداً منها إلى CO_2 بعكس المبيدات الكرباماتية التى تتحول فيها مجـــاميع الكـــربونيل بســـهولة إلى CO_2. وقـــد لوحـــظ أيضاً أن المبيدات الفوســـفورية تتحـــلل مائياً فى كل من الـــ dog، الـــ rat ولا توجد خلافات بيـــن الأنـــواع بعكـــس ما يحدث فى حالة المبيدات الكرباماتية، وقد أوضح (Krueger et al, 1959) أن معـــدل إزالـــة مجموعـــة ethyl مـــن مـــبيد coumaphes فى الـــ rat و الـــتى تسهل الخروج من البول تعتمد بدرجة كبيرة على طريقة تطبيق المبيد حيث أنها تكون ١٥% عند دخول المبيد عن طريق الفم ، بينما كان نسبة ما يخرج مع البول بعد الحقن تحت الجلد حوالي ٥% ، وقد وجد أن المبيد لايخرج مع البول عند إعطاءه عن طريق الجلد.

جدول (٩-١) خروج المبيدات الهيدروكربونية المكلورة مع البول والبراز

Table (9-1): Fecal and urinary excretion of chlorinated hydrocarbons:

Compound	Animal	Route of Dosing	% Dose excreted in Feces	% Dose excreted in Urine	Time Days	Reference
Hexachloro Phenyl(HCP)	Rat	Oral	17.8	1.7	1	Peterson et al, 1976
Tetrachloro Phenyl (TCP)	Rat	Oral	11.6	0.03	1	Peterson et al, 1976
Endrin	Rabbit	Oral	49	37	13	Bedford et al., 1975
BHC	Mouse	Oral	22	52	10	Oshiba & Kawakita, 1972
	Rat	Oral	16	<1	7	Mehedale et al., 1975
Mirex	Rat	Oral	18	<1	7	Gibson et al., 1972
DDA	Rat	i.v.	97	-	1	Gingell, 1975
Chlordane	Rat	i.v.	29	1	2.5	Poonawalla & Korte, 1964
DDT	Rat	Oral	68	1	-	Jensen et al., 1957

ثالثا – المبيدات الكرباماتية Carbamate compounds

إن المبيدات الكرباماتية تمتص بسهولة من الأمعاء ويحدث لها ميتابولزم سريعاً وبذلك يتم إخراجها من الجسم بسهولة وسرعة بالمقارنة بالمبيدات الأخرى، وقد أشار (Krishna and Casida, 1966) أن إخراج العديد من المبيدات الكرباماتية كمشتقات مختلفة يزيد عن ٩٠% من الجرعة المعطاة خلال يومين فقط، وهذه المبيدات يحدث لها تفاعلات أنزيمية بواسطة N-demethylation, alkyl & aryl hydroxylation كما يحدث لها تحلل مائى على جانبى مجموعة الكربونيل (Dorough and Casida, 1964)، وجميع نواتج الميتابوليزم هنا تكون قطبية وتخرج سريعاً من الجسم.

جدول (٩-٢): خروج المبيدات الفوسفورية مع البول والبراز والتنفس

Table(9-2): Fecal, urinary & respiratory excretion of organophosphorus pesticides:

Compound	Species	Route – Dosing	% Dose excreted			Time Days	References
			Feces	Urine	CO_2		
Methyl parathion	Rat	Dermal	3	91.0	-	4	Abu-Qare et al, 2000
Chlorpyrifos	Human	Oral	-	93	-	4	Griffin et al, 1999
		Dermal	-	1	-	4	
	Catfish	Oral	5.6	18.5	-	4	Barron et al, 1991
Methamido Phos	Rat	Oral	4.19	27.1	24.6	2	Salama et al, 1992
Acephate	Rat	Oral	0.6	1.25	22.8	2	Salama et al, 1992
Malathion	Rat	Oral	6	83	3	1	Bourke et al, 1968
Dicrotophos	Rat	Oral	-	76	12	2	Menzer & Casida, 1965
	Mouse	i.p.	-	72	-	2	
	Rabbit	i.p.	-	72	-	2	
Imidan	Rat	Oral	19	79	-	3	Ford et al., 1966
Dichlorvos	Pig	Oral	15	10	37	14	Potter et al., 1973
EPN	Cat	Dermal	10	62	-	15	Abou-Donia et al, 1983
	Hens	Dermal	65		-	15	
	Hens	Oral	74		0.2	12	
Leptophos	Mouse	Oral	4	106	2	2	Holmstead et al, 1973

وفى حالــة مــبيد carbaryl فإن مجموعة الــ naphthyl المرقومة (المعـلمة) تخــرج مــع الــبول بعد إقترانها، وقد وجد أن إخراج المبيدات الكــرباماتية فى بــراز الـــ rat ضئيل جداً، ويجدر بنا الإشارة هنا إلى أن إخــتلاف الــنوع يؤثــر على إخراج المبيدات الكرباماتية حيث وجد كل من (Williams et al, 1964, Knaak and Sullivan 1967) أن الـــ dog ليــس له قدرة على تحليل المبيدات الكرباماتية مائياً ولكنه يمكن أن يحدث لها hydroxylation ثـــم يعقب ذلك إقترانها وبذلك تكون النواتج التى تخرج من الـــ dog لهـــا وزن جزيـــئي كبير بالمقارنة بالـ rat وكما نعلم أن إخراج

الجزيـــئات ذات الـــوزن الجزيـــئى الكبير بكميات عالية لا يتم إلا من خلال الإخـــزاج مـــن الصـــفراء وفى الـــنهاية تخـــرج مـــع الـــبراز، وقد وجد (Delcume and Benorad 1978) أن مـــبيد Carbaryl يخـــرج أساساً مع الصفراء (جدول ٩-٣).

رابعا: مبيدات من مجاميع أخرى Other compounds

مـــن المعـــروف الآن أن إخـــراج المبيدات يعتمد على الميتابوليزم والقطبية والـــوزن الجزيـــئى وكذلك الامتصاص المعوى، وعلى سبيل المثال المبيدات الـــتى من أصل نباتى مثل rotenone & nicotine لها معدل ميتابوليزم عالي وتعـــتمد فى طـــريقة خروجها من الجسم على الوزن الجزيئى لنواتج تمثيلها، فنجد أن النيكوتين يتحول ميتابوليزمياً إلى مركب continine الذى له قطبية تكـــفى لخـــروجه قـــبل أن يحدث له إقتران ولذلك يخرج بكميات كبيرة مع الـــبول، عـــلى الجانب الآخر نجد أن مركب rotenone يتحول ميتابوليزمياً عن طريق الأكسدة ويحدث له بعد ذلك اقتران ولذلك يخرج بكميات كبيرة مع البراز.

جدول (٩-٣) خروج المركبات الكرباماتية مع البول والبراز والتنفس

Table (9-3): Fecal, urinary, and respiratory excretion of carbamate pesticides:

Compound	Species	Route of Dosing	% Dose excreted			Time Days	References
			Feces	Urine	CO_2		
Carbaryl	Rat	Oral	-	85	-	7	Knaak et al., 1965
	Rat	Oral	-	-	11	7	Knaak & Sullivan, 1967
	Rat	Oral	-	-	32	7	
	Dog	Oral	35	40	-	7	
	Rat	i.v.	5	51	33	2	Houston et al, 1974
Landrin	Rat	i.v.	4	18	65	2	Houston et al, 1974
Ethiofencarb	Rat	Oral	2	95	-	3	Nye et al., 1976
	Rat	Oral	7	41	47	3	
Temik	Rat	Oral	3	29	61	1	Andrawes et al, 1967
	Rat	Oral	2	77	-	1	

معظم مبيدات الحشائش مثل paraquat, 2,4,5-T لها قطبية عالية بالمقارنـــة بالمبيدات الحشرية، وكل من هذين المبيدين له فرصة الخروج من الجســم قــبل حــدوث اقتران أو أى ميتابوليزم ومع ذلك نجد أن paraquat يمــتص بصــعوبة مــن الأمعاء وجزء كبير جدا منه يخرج مع البراز عند إعطـــاءه عــن طريق الفم بينما إذا أعطى نفس المبيد عن طريق الحقن تحت الجــلد فإنـــه يخرج أساساً مع البول، على الجانب الآخر نجد أن 2,4,5-T يمــتص بســهوله مــن الأمعاء وبذلك عند إعطاء المبيد عن طريق الفم فإنه يخــرج بســرعة وبكميات كبيرة مع البول بدون أن يحدث له أى تغيرات فى تركيبه الكيماوى (جدول ٩-٤).

٩-٣-٥- إخراج المبيدات بطرق خاصة بالإناث

Sex-linked routes of excretion

توجــد بعض الطرق التى يمكن أن يخرج بها المبيد فى حالة الإناث فقــط مثل خروج المبيدات مع اللبن و البيض وكذلك إنتقالها إلى الأجنة أثناء الحمــل، وفى معظــم الأحوال يعتبر نقل المبيدات بهذه الطرق مفيد للأم لكى تتخــلص هى من المادة السامة ولكن من الطبيعى أن يسبب ذلك ضرراً بالغاً على صحة صغارها عند نقل المبيدات إلى اللبن أو البيض كما إنه ضار جداً بالأجــنة الــتى تصــل إليها المبيدات سواء أثناء الحمل أو عندما ترضع من أمهاتها.

٩-٣-٥-١- خــروج المبيدات مع الأجنـة

Pesticide elimination in the fetus

من المعروف أن الدم يمر من الأم إلى الجنين خلال المشيمة حاملا معـــه جميـــع المواد الضرورية لنمو هذا الجنين مثل الفيتامينات والأحماض الأميـــنية والمـــواد السكرية والأملاح وغيرها، ولذلك يعتبر الدم هو وسيلة النقل من الأم إلى جنينها.

جدول (٩-٤): خروج مبيدات من مجاميع أخرى مع البول والبراز والتنفس
Table (9-4): Fecal, urinary, and respiratory excretion of other pesticides:

Compound	Species	Route Of Dosing	% Dose excreted in		Time Days	References
			Feces	Urine		
Cyfluthrin	Human	Inhalation	-	93	1	Leng et al , 1997
Ametryn	Rat	Oral	0.55	3.65	7	Salama et al, 1993
	Rat	Oral	30.14	56.69	2	Oliver et al, 1969
Paraquat	Rat	Oral	69	23	3	Daniel & Gage, 1966
	Rat	s.c.	15	84	3	Daniel & Gage, 1966
2,4,5-T	Rat	Oral	3	96	3.5	Sauerhoff et al., 1976

ويجب على الأم في أثناء فترة الحمل أن تتجنب التعرض لأي مواد كيماوية لأننا كما علمنا مما سبق أن المواد الكيماوية التى تتعرض لها الأم سوف تصل قطعا إلى الدم مهما كانت طريقة التعرض ولكن بنسب مختلفة وخلال فترة معينة تختلف بإختلاف طريقة التعرض للمركب الواحد أو بإختلاف المركبات فيما بينها، كما أن فترة الحمل التى يحدث خلالها التعرض للمواد الكيماوية تلعب دورا هاما جدا في تحديد مدى الضرر الذي قد تحدثه تلك المادة الكيماوية.

وفى مجال المبيدات نجد أن الأم الحامل قد تتعرض لأحد المبيدات الحشرية المنزلية التى تستخدم في مكافحة الذباب أو البعوض أو الصراصير سواء قامت هي نفسها بعملية الرش أو قام بها شخص آخر في نفس المنزل الذي تعيش فيه فإنه سوف يصل إليها وتستنشقه، وكذلك يمكن أن تتعرض السيدة الحامل للمبيدات عن طريق تناولها بعض الخضروات الطازجة أو

٩-٣-٥-٢- خروج المبيدات مع اللبن وأثناء الرضاعة
Elimination of pesticides in milk

يتكون الثدي من حوالي ١٥-٢٠ غدة ترتبط بعضها ببعض على شكل عنقودي تسمى غدد الحليب أو الغدد اللبني- glandular tissues وهذه الغدد بحاجة إلى جهاز قنوى يصل بينهما وبين حلمة الثدي، لذا توجد في نهايتها الحويصلات التى تصب في قنوات صغيرة ثانوية ampulla التى لا تلبث أن تتحد فيما بينها مكونة قناة نهائية تسمى قنوات الحليب أو قنوات اللبن lactiferous ducts تتصل بحلمة الثدي ويتكون حليب الأم في الإنسان من ماء بنسبة 88.5 %، وسكر الحليب (لاكتوز) بنسبة 7 %، ودهون بنسبة 3.3، وبروتينات الكازين بنسبة 0.9 % ولاكتوألبيومين وبروتينات أخرى بنسبة 0.4 %، وأملاح المعدنية: مثل البوتاسيوم بنسبة 0.041 %، وكالسيوم بنسبة 0.030 %، وفوسفور بنسبة 0.013 %، وصوديوم بنسبة 0.011 %، ويتم إفراز الحليب وإدراره بتأثيرات هرمونية وعصبية ونفسية وميكانيكية، ويسمى الحليب الذي يفرز في الثلاثة أيام الأولى بالحليب اللبأ colostrum الذي يختلف تركيبه نسبيا عن الحليب العادي حيث يكون غنيا بالبروتينات الضرورية لنمو الجسم وفقيرا بالدهون بوجه عام.

يمكن أن تخرج المبيدات الغير قطبية والمحبة للذوبان في الدهون من الجسم كما هي وبدون أي تحول ميتابوليزمى فهي يمكن أن تخرج ذائبة في الدهن الموجود في لبن الأم عند إفراز هذا اللبن أو أثناء عملية الرضاعة milking، واللبن كما هو معروف عبارة عن خليط من الدهون والبروتينات في بيئة مائية أي أنه عبارة عن مستحلب emulsion يمتزج فيه الدهن مع الماء ولذلك نتوقع أن المبيدات الغير قطبية تذوب في الدهن المكون لهذا اللبن كما أن المبيدات القطبية تذوب في البيئة المائية المكونة له، وبذلك

نجـد أن اللبن يمكن أن يحتوى على أي مركب من المبيدات التي تصل الى الأم سـواء كـانت حـرة أو مرتبطة مع مكونات الدم أو في سوائل الجسم الأخرى، ومن المعروف أن كمية كبيرة من الدم تصل إلى ثدي الأم، ولذلك إذا تعرضـت الأم للمبيد بأي طريقة من التى ذكرت قبل ذلك فإنه يصل إلى دم الأم، وإذا كـانت الأم تقوم بعملية الرضاعة nursing mother فإن الدم سـوف يصـل إلى الـثدي كالمعتاد ولكنه في هذه المرة يحمل معه المبيد والـذي ينـتقل إلى لبن الأم ويمتزج مع مستحلب اللبن ويفرز معه وبذلك ينتقل إلى الصغار الرضع suckling pups، ويمكن خروج المركبات الغير قطـبية مـن الجسم كما هى بدون تغيير مع أى إفرازات محبة للدهون. وفى إنـاث الـثدييات فـإن الدهـن يفـرز أساسـاً فى اللبن كما أن الغدة الثديية mammary gland يصـل إليهـا كميـات كبيرة من الدم وبذلك عند وجود المبيدات الغير قطبية أساسا فى الدم فإنها تحجز فى الدهن الموجود فى الثدى وبعـد ذلـك تخرج مع إفرازات الثدى الدهنية وهى اللبن، ويجدر بنا الإشارة إلى أن اللبن مخلوط من البروتينات والدهون فى بيئة مائية وهذا المخلوط فى صورة مستحلب وذلك يجعلنا نتوقع أن أى مركب ذائب فى سوائل جسم الأم يمكـن أن يصـل أيضا إلى اللبن ويدمص على بروتينيات اللبن أو يظل فى صورة محلول مع دهون الدم وذلك يعنى أن أنواع مختلفة من المبيدات يمكن أن تكون موجودة فى اللبن.

أولاً: إخراج المبيدات الهيدروكربونية المكلورة فى اللبن:

لقـد ثبت خروج العديد من المبيدات الهيدروكربونية المكلورة مع لبن الأم، وقد وجد (Weisenberg 1986) أن مبيد HCB ينتقل إلى الصغار مع اللـبن أثـناء الرضاعة في الانسان، حيث أن هذا المبيد يسهل امتصاصه من خـلال النظام الليمفاوى ويتراكم فى الأنسجة الدهنية لعدة سنوات لأنه محب جداً للذوبان فى الدهون ومقاوم لعمليات الميتابوليزم، وقد تم أخذ ١٠٠ عينة

يعنى أن سمك غشاء المشيمة يختلف بإختلاف الكائن الحي وكذلك وجد أنه فـــي نفـــس الكائن الحي يختلف سمك غشاء المشيمة أو عدد طبقات المشيمة خلال فترة الحمل.

طبقات المشيمة الخاصة بالأم Maternal tissue هي:
Endothelium, Connective tissue, and Epithelium

أما طبقات المشيمة الخاصة بالجنين Fetal tissue هي:
Trophblast, Connective tissue, and Endthelium

ويطـــلق على المشيمة مسميات مختلفة على حسب وجود أو غياب طبقات مهنده كما هو موضح:

أ- إذا وجدت هذه الستة طبقات فإن المشيمة يطلق عليها Epitheliochorial ويوجد هذا النوع من المشيمة في كل من الحصان والحمار والخنزير.

ب- عـــند غيـــاب طـــبقة Epithelium فـــإن المشـــيمة يطـــلق عـــليها Syndesmochorial ويوجـــد هذا النوع من المشيمة في كل من الأغنام والماعز والأبقار.

جـــ- عند غياب كل من طبقتي Epithelium & maternal connective tissue فـــإن المشـــيمة يطلق عليها Endotheliochorial ويوجد هذا النوع من المشيمة في كل من الكلاب والقطط.

د- عـــند غيـــاب كـــل الـــ maternal tissues فإن المشيمة يطلق عليها Hemochorial ويوجـــد هـــذا الـــنوع من المشيمة في كل من الإنسان والقردة.

هـــ- عند غياب جميع الطبقات ماعدا طبقة Endthelium فقط فإن المشيمة يطلق عليها Hemoendothelial ويوجد هذا النوع من المشيمة في كل من الأرانب والفئران وخنازير غنيا.

وعـــلى ذلك يمكن أن نتوقع أن المشيمة التى لها غشاء رقيق جدا كما في الفئران والأرانب مثلا يسهل أن يمر من خلالها المبيد ويصل إلى الجنين بســرعة بالمقارنـــة بمشيمة أخرى سميكة كما في حالة الحصان أو الحمار، وكمـــا أوضـــحنا سابقا أنه داخل النوع الواحد يختلف عدد طبقات غشاء المشــيمة بإخــتلاف مراحل الحمل، فعلى سبيل المثال نجد أن المشيمة في الأرنـــب عـــند بداية الحمل تحتوى على الستة طبقات الرئيسية أي تكون من الـــنوع epitheliochorial ولكـــنها عند نهاية فترة الحمل تكون من النوع hemoendochorial أي تحتوى على طبقة واحدة فقط.

وتوجـــد أغشـــية جنيـــنية Extra-embryonic membranes تقوم بحفظ وحماية الجنين طيلة فترة الحمل وهذه الأغشية هي:

أ- الغشاء الأمنيونى Amnion membrane

وهو غشاء يحيط بالجنين مباشرة ومملوء بسائل مائي يعرف بالسائل الأمـــنيونى amniotic fluid ويوجد الجنين معلقا فيه بحرية وهو يحميه من المؤثرات الخارجية أو الصدمات الناتجة عن ضغط الأعضاء الداخلية للأم.

ب- الغشاء الكوريونى Chorion membrane

وهـــو غشـــاء خـــارجي يحيـــط بالجنين والأغشية الجنينية الأخرى، بالإضـــافة إلى حمايـــة الجـــنين فـــإن له علاقة مباشرة في التغذية والتنفس والإخراج ما بين الأم والجنين لأن هذا الغشاء يمتد منه زوائد كوريوبية على شـــكل الأصـــابع تســـمى الخملات الكوريونية chorionic villi التى تغوص وتـــتعمق في بطانة الرحم حتى تصبح نقطة حتمية لتبادل الغذاء والأكسجين والفضلات بين الأم والجنين.

ويتحكم في عملية إنتقال المبيد من الأم إلي الأجنة عبر المشيمة مجموعة من العوامل منها:

سـمك جـدار المشيمة Thickness of the membrane و حجم الفتحات الموجـودة على جدار المشيمة Membrane pore size والوزن الجزئي للمبيد على جانب الغشاء Molecular weight of pesticide وضغـط دم الأم Maternal blood pressure والدفـع المشـيمي Placental flow والخصـائص الطـبيعية والكيميائية للمبيد وعمـر الأم Age of the mother وكذلـك سـلوك الأم الغذائـي أو عاداتهـا الغذائية Dietary habits.

وفى هـذا المجال تم حصر عدد كبير من المبيدات والتي ثبت إنتقالها مـن الأم إلى الأجـنة خلال المشيمة في الإنسان وحيوانات التجارب، وفى الواقـع إن مشـكلة إنـتقال المبيدات من الأم إلى الأجنة يكمن في أن هذه المـبيدات قد تؤدى إلى حدوث تشوهات في الأجنة malformation أو أنها تسـبب سرطانات للأجنة carcinogenicity أو أنها تسبب ظهور طفرات مشـوهة mutagenicity وقـد تخـزن داخل جسم الصغار وتتراكم مسببة عملية إجهاض للأم miscarriage

أولاً: إنتقال المبيدات الهيدروكربونية المكلورة إلى الأجنة

لقـد وجـد أن العديد من المبيدات الهيدروكربونية المكلورة يمكن أن تنـتقل من الأمهات إلى الأجنة فى الإنسان وقد تم اكتشاف تلك المبيدات فى الأطفـال الحديـثي الولادة في كل من أمريكا وكندا وإسرائيل والولايات الهـنديـة وسلوفاكيا الشرقية واليابان كما أشار أيضا العديد من الباحثين إلى وجود المركبات الهيدروكربونية المكلورة فى أنسجة الأطفال وفى الحبل السـرى للأطفـال حديثى الولادة وكذلك فى مشيمة الأم، ومن هذه المبيدات DDT, DDE, HCH, PCBs, aldrin, dieldrin, endrin, heptachlor,

heptachlor epoxide, methoxychlor, nitrofen, kepone, mirex, pcp and TCDD. كما أشار العلماء أنه توجد علاقة وثيقة بين تركيزات المبيدات فـــي الأجنة وعمر الكائن الحى و العادات الغذائية للأم و المنطقة التى تعيش فيهـــا الأم الحامل، فقد وجد أن الأمهات الكبيرة فى السن والتى تتغذى على غذاء حيوانى تنقل تركيزات عالية من المبيدات إلى أجنتها بالمقارنة بالأمهات الأصـــغر فى السن و التى تتغذى على نباتات فقط (Vegetarian woman)، كمـــا وجد أن الأمهات فى الريف تنقل كميات عالية من المبيدات إلى أجنتها بالمقارنة بالأمهات التى تعيش فى المدن.

أمـــا بالنسبة لحيوانات التجارب فقد ثبت انتقال DDT إلى الأجنة فى mice، rat ، الـــنعاج، كما انتقل أيضا DDE، HCH ، PCBs ، , endrin dieldrin PCP ، mirex ، nitrofen ، methoxychlor ، Kepone، TCDD كما هو موضح فى جدول (٩-٥).

ثانياً: إنتقال المبيدات الفوسفورية إلى الأجنة:

يوضـــح (جـــدول ٩-٦) إنـــتقال العديد من المبيدات الفوسفورية من الأمهـــات إلى الأجنة خلال فترة الحمل، وقد وجد أن مبيد باراثيون إنتقل من الأم إلى الأجـــنة حيث وجد كميات من المبيد في الأجنة أدت إلى تقليل نشاط أنزيم AChE في أنسجة المشيمة إلى نسبة ٥٠%، ومن ناحية أخرى أشار العديـــد من الباحثين إلى انتقال العديد من المبيدات الفوسفورية إلى الأجنة في الحيوان، ومن أمثلة هذه المبيدات

parathion, (بـــاراثيون) methyl parathion, (ميـــثيل بـــاراثيون) dichlorvos, (دايكـــلورفوس) diazenon, (ديازيـــنون) apholate, (أفـــولات) malathion, (ملاثيـــون) imidan, (ايميـــدان) bromophos, (بـــروموفوس) methyl paraoxon, (ميـــثيل باراكســـون) methamidophos, (ميثا ميدوفوس) acephate (أسيفات) chlorpyrifos (كلوربيريفوس)

وذلك كما هو موضح بالأبحاث التى أجراها كل من
Fish, 1966; Kimrough & Gaines, 1968; Ackerman & Engest, 1970; Salama, et al., 1992 ; Abdel-Rahman, 1995 and Abu-Qare et al., 2000

كما وجد أيضا أن مبيد phosfolan, mephosfolan, chlorpyrifos, and profenofos قد إنتقل من إناث الفئران mice الحوامل إلى أجنتها وذلك فى الدراسة التى أجراها
(Bakry & Abou-Donia, 1980, Bakry et al, 1985, and 1999)

جدول (٩-٥): إنتقال المبيدات الهيدروكربونية المكلورة إلى الأجنة
Table (9-5): Organochlorine compounds transferred to fetus

Compound	Species	Reference
DDT	Human	Bjerregaard, 2000; Lagueux et al., 1999; Siddiqui & Saxena, 1985 ; Rosival et al., 1983 ; ; Saxena et al., 1981; ; Polishuk et al., 1977.
	Rat	Ando, 1978
	Beef cattle	Rumsey et al, 1973
	Lamb	Varel-Alvereze et al., 1973
DDE	Human	Ragen et al., 1986 ; Siddiqui & Saxena, 1985; Rosival et al., 1983; Saxena et al., 1981.
	Bats	Thies & McBee, 1994
	Rats	You et al, 1999
DDD	Human	Saxena et al., 1981; and Siddiqui & Saxena, 1985
HCB	Human	Saxena et al., 1981; Rosival et al., 1983, Ando et al., 1985; and Siddiqui & Saxena, 1985;
	Rabbit	Villeneuve et al., 1974
	Mice	Courtney & Andrews, 1985, Hassoun et al., 1996.
	Ferret	Bleavins et al, 1982
	Rat	Villeneuve & Hierlihy, 1975 and Svendsgaard et al., 1979
	Hamster	Courtney et al., 1985
	Guinea pig	Courtney et al., 1985

Table (9-5): continued

PCBs	Human Rabbit Rat	Polishuk et al., 1977; Ragen et al., 1986 Grant et al., 1971 Takagi et al., 1976
Aldrin	Human	Saxena et al., 1981; and Siddiqui & Saxena, 1985
Dieldrin	Human Mice Lamb	McLeod et al., 1971; Polishuk et al., 1977 Backstrom et al., 1965 Varela-Alvareze et al., 1973
Endrin	Mice	Hassoun et al., 1996
Heptachlor	Mink	Crum et al., 1993
Hept. Epoxide	Human	Polishuk et al., 1977
Methoxychl or	Rat	Harris et al., 1974
Nitrofen	Rat	Brown & Manson, 1986
Kepone	Mice	Huber, 1965
Mirex	Goats	Smerk et al., 1978
PCP	Rat	Larsen et al., 1975
TCDD	Mice	Hassoun et al., 1996

ثالثاً: إنتقال مبيدات من مجاميع أخرى إلى الأجنة:

لقد أثبت كل من Nau , 1983 and Talbot et al, 1988 إنتقال كل من paraquat diazepam, من الأمهات الى الأجنة في الإنسان خلال المشيمة، أما بالنسبة لحيوانات التجارب فقد ثبت إنتقال كل من : carbaryl, methiocarb, mexacarbate, paraquat, diquat, permethrin, carbendazim and carbofuran. من الأمهات إلى الأجنة في الفئران، كما إنتقل كل من : diquat, paraquat, 2,4-D, 2,4,5-T, carbaryl, nicotine من الأمهات الى الأجنة في الفئران mice (جدول٩-٧).

جدول (٩-٦): إنتقال المبيدا ت الفوسفورية العضوية إلى الأجنة

Table(9-6): Organophosphorus compounds transferred to fetus

Compound	Species	Reference
Parathion	Human Rat Sheep	Benjaminov et al., 1992 Fish, 1966 and Kimbrough & Gaines, 1968 Villeneuve et al., 1972
Methyl parathion	Rat	Abu-Qare et al., 2000 ; Ackermann & Engest, 1970 and Fish, 1966.
DFP	Rat	Fish, 1966
Dichlorvos	Rat Sows	Kimbrough & Gaines, 1968 Potter et al., 1973
Diazenon	Rat	Kimbrough & Gaines, 1968
Apholate	Rat	Kimbrough & Gaines, 1968
Malathion	Rat	Kimbrough & Gaines, 1968, Bitsi et al., 1994
TEPA	Rat	Kimbrough & Gaines, 1968
Imidan	Rat	Ackermann & Engest, 1970; Ackermann et al., 1976
Bromophos	Rat	Ackermann & Engest, 1970
Methyl paraoxon	Rat	Ackermann & Engest, 1970
Phosfolan	Mouse	Bakry & Abou-Donia, 1980; Bakry et al., 1985
Mephosfolan	Mouse	Bakry & Abou-Donia, 1980; Bakry et al., 1985
Trichlorfon	Guinea pig	Berge & Nafstad, 1986
Methamidophos	Rat	Salama et al., 1992
Acephate	Rat	Salama et al., 1992
Chlorpyrifos	Rat Mouse	Abdel-Rahman, 1995 Bakry et al., 1999
Profenofos	mouse	Bakry et al., 1999

جدول (٩-٧):إنتقال مبيدات من مجاميع أخرى إلى الأجنة

Table (9-7): Miscellaneous compounds transferred to fetus

Compound	Species	Reference
Carbaryl	Mouse Rat	Declume & Bernard, 1977, 1978; Strother & Wheeler, 1980 Declume & Bernard. 1978: Strother & Wheeler, 1980
Methiocarb	Rat	Wheeler & Strother, 1974
Mexacarbate	Rat	Wheeler & Strother, 1974
2,4-D	Mouse	Lindquist & Ullberg, 1971
2,4,5-T	Mouse	Lindquist & Ullberg, 1971
Paraquat	Human Mouse Rat Guinea pig	Talbot, A . , 1988 Bus et al., 1975; Ingebrigtsen, 1984
Diquat	Mouse Rat	Bus et al., 1975
Nicotine	Mouse	Rowell & Clark, 1982
Permethrin	Rat	Spencer, 1982
Warfarin	Rat	Nau, 1983
Diazepam	Human	Nau, 1983
Desmethyl diazepam		Nau, 1983
Carbofuran	Rat	Pant et al, 1997
Carbendazim	Rat	Cummings et al., 1990 , 1992

وفـــي النهاية يمكن القول أن انتقال المبيدات عموما من الأمهات إلى الأجـــنة قـــد يكون في صالح الأم ويحميها من التسمم وقد اتضح ذلك عندما حدثـــت كارثـــة Minamata في اليابان حيث تسمم أشخاص عديدة بمركب alkyl mercury وحدثـــت وفيـــات عديـــدة نـــتيجة لهذا التسمم ولكن بعض الأمهـــات التي كانت حوامل في ذلك الوقت كانت أعراض التسمم عليها أقل مـــن الأشـــخاص العاديين لأنها تخلصت من كمية من هذا المركب بنقلها إلى الأجنة واتضح ذلك عندما ولد أطفال هؤلاء السيدات وهم يعانون من مظاهر التسمم بالزئبق (Harad, 1968)

الفاكهة وهي ملوثة بالمبيدات، وحتى مياه الشرب إذا كانت ملوثة بالمبيدات فإنها تتسبب في تعرض الأم الحامل لمتبقيات هذه المبيدات.

المشيمة عبارة عن تركيب مؤقت، تتذرن في جدار الرحم للمرأة الحامل وعن طريقها يتم إنتشار الغذاء والماء والأكسيجين من الأم إلي الجنين أو العكس أي يتم تبادل غذائي بين الأم والجنين. وتتكون المشيمة من بطانة الرحم من جهة الأم ومن الغشاء الكوريونى من جهة الجنين وفيها تنتشر أوعية دموية كثيرة وعندها تلتقى أوعية دم الأم والجنين ولكن دون إتصال مباشر بين الدورة الدموية للأم والدورة الدموية للجنين بل يتم ذلك عن طريق الإنتشار الغذائي، ويتصل الجنين بالمشيمة بواسطة أوعية دموية خاصة تسمى الحبل السرى umbilical cord، وعند عمل قطاع عرضي في الحبل السرى يتكشف لنا ثلاثة أوعية دموية هي: الوريد السرى umbilical vein وشريانان سريان umbilical arteries، والوريد السرى هو وريد دموي واحد متسع نسبيا وظيفته حمل الدم المؤكسد والغذاء من المشيمة أي من الأم إلى الجنين، أما الشريانان السريان فهما أقل قطرا من الوريد السرى ووظيفتهما إرجاع الدم غير المؤكسد والفضلات من الجنين إلي الأم وهنا نلاحظ أن دم الأم ودم الجنين لا يختلطان معا ولكنهما يتبادلان المواد خلال الشعيرات الدموية للمشيمة.

والمشيمة placenta تتمتع بوجود نظام حاجز بين الأم والجنين ليمنع عدد كبير من المواد من الوصول إلى الجنين وهذا يعنى وجود نظام دفاعي يحمى الجنين من وصول المواد الغير مرغوب فيها، وهذا الحاجز المشيمي فعال جدا في حماية الجنين من وصول المركبات العالية القطبية إليه حتى بالرغم من وجود هذه المركبات في دم الأم maternal blood ولكن بعض المركبات المحبة للذوبان في الدهون والتى تتمتع بوزن جزيئي

صـــغير نســـبيا يمكـــن أن تعبر الحاجز المشيمي وتصل إلى الجنين بسهولة وسرعة نسبيا، وحتى المركبات القطبية أو المشتقات القطبية لبعض المبيدات يمكن أن تصل إلى الجنين حتى ولو بتركيزات ضئيلة ويكون معدل التخلص منها بعد ذلك بطئ نسبيا.

وفى الحقيقـــة أن الحاجـــز المشـــيمي فعال جدا أساسا مع الأحماض الأمينية والجلوكوز والفيتامينات والأيونات الغير عضوية، أي يكون فعال فى حمايـــة الجـــنين مـــن المركـــبات العالية القطبية الموجودة فى دم الأم، بينما المركـــبات الـــتى لها ذوبان نسبى فى الدهون يمكن أن تعبر المشيمة وتصل إلى الأجـــنة بســـهولة ويسر، وبالمقارنة بحاجز الدم – مخ نجد أن الحاجز المشـــيمى أقـــل اخـــتيارية ولذلك حتى المركبات القطبية يمكنها أن تمر ولو بكميـــات قليلة إلى الأجنة، والجنين ليس له ميكانيكية إخراج فعالة للمركبات القطـــبية، وقـــد أشار (Matsumura 1985) إلى أن المركبات الغير قطبية تصـــل إلى الأجنة بسهوله مع دم الأم، بينما نتوقع أن تصل المركبات القطبية أو نواتـــج الميتابوليزم القطبية ببطء إلى الأجنة، وفى النهاية وصول المبيدات إلى الأجـــنة حتى ولو بتركيزات قليلة يكون لها تأثيرات مأساوية على الأجنة تصل إلى حد التشوه وإحداث سرطانات.

وبدراسة التركيب الداخلى للمشيمة Anatomy of the placenta
وجد أنها تتكون من:

عـــدد من الطبقات الخلوية تمتد بين الأم والجنين، ويختلف عدد هذه الطـــبقات بإخـــتلاف نوع الكائن الحي وكذلك بإختلاف مرحلة الحمل مما يؤثـــر على نفاذية المشيمة، وعموما فإن عدد طبقات المشيمة هي ستة طبقات منها ثلاثة خاصة بالأم وثلاثة أخرى خاصة بالجنين وقد تجتمع الستة طبقات كـــلها فـــي كائن حي وقد يغيب إحداها أو بعضها في كائن حي آخر وذلك

لـــبن مـــن أمهـــات متطوعات فوجد أن ٩٩ عينة منها تحتوى على HCB، وتوجـــد تقارير عديدة تؤكد انتقال الـــ HCB إلى الصغار الرضع عن طريق لـــبن الأم فى الإنسان، كذلك وجد أيضا أن DDT ينتقل الى الصغار مع لبن الأم فى الإنســـان، كذلك وجد كل من DDE، DDD، dieldrin، PCBs، PBBs فى لـــبن الأمهـــات فى الإنسان ، وفى بعض ولايات أمريكا الجنوبية وجـــدت كميات من DDT فى لبن الأمهات تصل إلى الحد المسموح فى لبن الأمهـــات (ADI) بواسطة منظمة الصحة العالمية، وكما أوضحت التقارير لم تســـبب هـــذه الكميـــات تأثيـــرات عكسية على الأطفال الرضع ولكن عندما تعرضـــت الأمهـــات لتركيزات عالية من HCB أو PCBs تأكدت تأثيرات سيئة جداً على الأطفال الرضع، وقد تعرض عدد كبير من الناس إلى HCB فى تـــركيا وكذلـــك تعـــرض أناس آخرون إلى PCBs فى اليابان وفى كلا الحادثـــتين حـــدث تســـمم للأطفـــال الذين رضعوا لبن الأمهات، وحتى فى الحيوانات وجد أن كل من DDT, BHC, DDE, DDD, dieldrin, PCBs, PBBs and TCDD تم إخراجها مع اللبن (جدول ٩-٨).

ثانياً: إخراج المبيدات الفوسفورية فى اللبن

كمـــا ذكرنا من قبل أن أي مادة كيماوية تصل الى دم الأم نتوقع أنها تصـــل الى صـــغارها مـــع الرضـــاعة لأن اللبن يمكن أن يأخذ معه كل من المركبات الغير قطبية والقطبية.

ولقـــد أكدت العديد من الأبحاث التي أجريت على حيوانات التجارب أن المـــبيدات الفوسفورية أيضا تخرج عن طريق الرضاعة مع لبن الأمهات حيث ثبت خروج كل من المبيدات التالية مع لبن الأم:
Phosfolan, mephosfolan, methamidophos, acephate, malathion, chlorpyrifos and methyl parathion

وذلك كما هو موضح فى جدول (٩-٩).

ثالثاً: إخراج مبيدات من مجاميع أخرى مع اللبن

توجـد مـبيدات مـن مجاميع أخرى خلاف المبيدات الفوسفورية أو الهيدروكـربونية المكلورة ثبت أيضا انتقالها مع لبن الأم كما أوضح العديد من الباحثين في هذا المجال (جدول ٩-١٠).

جدول (٩-٨): خروج المبيدات الهيدركربونية المكلورة مع اللبن
Table (9-8): Chlorinated hydrocarbon eliminated in milk

Compounds	Species	Reference
BHC	Human	Czaja et al, 1999 ; Vrecl et al, 1995; Weisenberg, 1986; Jemaa et al, 1986; Siddiqui and Saxena, 1985; Courtney & Andrews, 1985; Ando et al, 1985.
	Rat	Nakashima et al, 1997
DDT	Human	Czaja et al 1999; Martinez Monter ,1993; Bouwman , 1992; Siddiqui & Saxena, 1985; Skaare et al, 1988.
	Rat	Hayes 1976, Ottoboni & Ferguson, 1969
DDE	Human	Czaja et al, 1999; Vrecl et al, 1996 ; Siddiqui & Saxena, 1985; Rogan et al, 1986.
	Rat	You et al, 1999
	Seal	Kurtz & kin, 1976
DDD	Human	Siddiqui & Saxena, 1985 and Czaja et al, 1999.
	Rat	Ottoboni & Ferguson, 1969
Dieldrin	Human	Egan et al., 1965
	Cow	Wilson & Cook, 1972
PCBs	Human	Rogan et al, 1986 and Czaja et al, 1999.
	Seal	Kurtz & kin, 1976
	Rat	McCormach et al, 1979
PBBs	Norwegian women	Skaare et al, 1988
	Rat	McCormach et al, 1979
	Cow	Gutenmann & Lisk, 1975
Endosulfan	Sheep	Gorbach et ai., 1968
TCDD	Rat	Li et al., 1995

جدول (٩-٩): خروج المبيدات الفوسفورية العضوية مع اللبن
Table (9-9): Organophosphorus compounds eliminated in milk

Compounds	Species	Reference
Phosfolan	Mice	Bakry et al., 1985
Mephosfolan	Mice	Bakry et al., 1985
Methamidophos	Rat	Salama et al., 1992
Acephate	Rat	Salama et al., 1992
Malathion	Mice	Chhabra et al., 1993
Chlorpyrifos	Rat	Abdel-Rahman 1995
Methyl parathion	Goats	Baynes & Bowen, 1995

جدول (٩-١٠) خروج مبيدات من مجاميع أخرى مع اللبن.
Table (9-10): Other compounds eliminated in milk

Compounds	Species	Reference
Dibenzofurans	Rat	Berg et al., 1987
Deltamethrin	Cow	Akhtar et al, 1992
Diquat	Cow	Stevens & Walley, 1966
Paraquat	Cow	Stevens & Walley, 1966
Carbaryl	Cow	Dorough, 1967
Temik	Cow	Dorough & Ivie, 1968
Carbofuran	Rat	Pant et al, 1997
Carbofuran	Cow	Menzie, 1969

٩-٣-٥-٣- إخراج المبيدات في البيض
Pesticide elimination in eggs

لقد أجرى العديد من الدراسات المعملية للتأكد من إخراج المبيدات في بيض الدجاج وغيرها من الحيوانات الواضعة للبيض وقد وجد أن المبيدات المحبة للذوبان في الدهون lipophilic تنتقل إلى البيض في معظم الحيوانات البياضة لأن هذه المبيدات تذهب إلى البيض كمخزن لها، ويعتبر المح egg yolk جزء من الكائن الحي ويحتوى معظم الدهن في البيضة وبذلك توجد أعلى كمية مبيد في صفار البيضة، وكمثال على ذلك تم

إعطـــاء الدجـــاج الـــبياض جرعة من مبيد الملاثيون ثم تم تقدير المبيد في مكونـــات البيضة المختلفة فأوضحت النتائج أن تركيز الملاثيون في صفار الـــبيض egg yolk أعلى من تركيزه في البياض egg white وأن تركيز المـــبيد فـــي البياض يتناقص مع مرور الوقت بمعدل أسرع من تناقصه في صفار البيض.

ويعتـــبر إنتقال المبيد من أنسجة الجسم إلى البيض عامل هام ومؤثر فـــي عمـــليات الميتابوليزم التى تحدث داخل الإناث حيث أن المبيدات المحبة لـــلذوبان فـــي الدهـــون مـــثل المـــبيدات الهيدروكـــربونية المكـــلورة organochlorine pesticides تخرج مع البيض بكميات كبيرة نسبيا مما يقلل من كمية المبيد المتبقية في أنسجة جسم الإناث وقد تم دراسة ذلك بتتبع العديد من المبيدات الهيدروكلورينية في أنسجة الدجاج، وأوضحت النتائج أن كميـــة المبيدات الموجودة في الأنسجة المختلفة للذكور أعلى بكثير من الإناث والـــتي يخرج المبيد مع بيضها بكميات معقولة. والمشكلة في إنتقال المبيدات إلى الـــبيض أن بعض هذه المبيدات له تأثيرات سرطانية مما يشكل خطورة على مستهلكي البيض وخاصة الأطفال.

ومـــن ناحية أخرى وجد أن المبيدات تخرج أيضا مع بيض الأسماك فقد وجدت متبقيات لكل من Aldrin, Dieldrin, heptachlor, DDT, Chlordan في بيض أسماك المياه العذبة fresh water fish

أن معظـــم الدراســـات المعملية التي أجريت بغرض معرفة إمكانية خروج المبيدات عن طريق البيض كان على الدجاج والسمان، أما الدراسات الحقـــلية فكـــانت محصـــورة عـــلى أنـــواع أخـــرى من الطيور، ويوضح (جـــدول ٩-١١) أن عـــدد كبير من المبيدات يمكن أن يوجد في بيض معظم – ان لـــم يكـــن كـــل – أنـــواع الحيوانات التي تبيض، وذلك يرجع إلى أن

المبيدات التي لها فترة نصف عمر معقولة معدمها من المبيدات المحبة للذوبان في الدهون ولذلك فهي تميل إلى التوزيع في الجزء المحب للدهون في الكائن الحي، ومن المعروف أن صفار البيض يعتبر جزء من الكائن الحي بصفة مؤقتة إلى أن يبيض الحيوان، وكذلك معروف أن صفار البيض يحتوي على نسبة عالية من الدهون ولذلك فإن معظم المبيدات توجد في صفار البيض egg yolk، والمواد القطبية ومشتقاتها يمكن أن تخرج في بياض البيض egg white كما أن إخراج المبيدات في البيض لوحظ أيضا في الأسماك.

وقد وجد (March et al., 1956) في دراسة أجراها على الدجاج بعد تعرضه لمبيد الملاثيون أن تركيز الملاثيون في الـ egg white أقل من تركيزه في صفار البيض egg yolk وكذلك يتناقص تركيز المبيد في البياض بدرجة أعلى من تناقصه من صفار البيض، وعلى العكس من ذلك وجد (Abou-Donia, 1976) أن المبيد الفوسفوري leptophos يخرج بتركيزات عالية في بياض البيض بالمقارنة بالصفار في الدجاج.

ويتضح من كل ذلك أن البيض بصفة عامة يعتبر أحد الطرق التي يتخلص بها الكائن الحي من المواد السامة سواء كان في صفار أو بياض البيض، وقد وجد أن المبيدات المحبة للذوبان في الدهون تخرج عن طريق البيض قبل أن يحدث لها ميتابوليزم، وأن حدوث ميتابوليزم لهذه المبيدات يقلل من فرصة خروجها مع البيض، وقد وجد كل من (Ivie et al.,1974a, Babishi et al.,1975) أن البيض يعتبر طريق الإخراج الرئيسي لمبيد mirex عند إعطائه للسمان الياباني، كما وجد Fries et al., 1976 أيضا أن بيض الدجاج هو طريق الإخراج الرئيسي لمركبات PBBs ومما يؤكد أن هذه المبيدات تفضل الخروج في البيض أن

تركيــزات هذه المبيدات في أنسجة أنثى السمان البياض تكون أقل من أنسجة ذكــور السمان ، ويوضح جدول (٩-١١) أن العديد من المبيدات الفوسفورية والكرباماتية تخرج عن طريق البيض.

٩-٣-٦- بعض الطرق الثانوية لإخراج المبيدات

Minor routes of elimination

يمكن أن تخرج المبيدات أيضا مع السائل المنوي أو العرق أو الشعر أو دهــون الجـلد أو أنهـا يمكن أن تخرج مع رش الطيور وإن كانت هذه الطــرق ثانويــة جدا، وتخرج المبيدات عن طريقها بتركيزات ضئيلة ولكن يجــب ألا نتجاهلها، والمبيدات المحبة للذوبان في الدهون تخرج مع إفرازات الجســم وان كــانت تخـــرج بتركيزات ضئيلة، والمبيدات التي لا يحدث لها ميــتابوليزم تكــون عادة غير قطبية لدرجة لا تسمح لها أن تخرج مع الجزء المــائي مــن إفرازات الجسم ولكنها قد تدمص على البروتينات أو تذوب في الجـــزء الشبه غروي في هذه الإفرازات، وانتقال المبيدات بتلك الميكانيكية قد يؤيـــده تقريـــر Cook, 1970 حيث وجد أن مبيد ديلدرين يخرج مع اللعاب وعصـــارة البنكرياس في الحيوانات المجترة بعد المعاملة عن طريق الفم أو الحقـــن فـــي الوريـــد، ووجـــود هـــذا المبيد في أي من اللعاب أو العصارة البنكرياســية يمكن أن يعاد امتصاصه من الأمعاء خلال الدورة البابية ، وقد وجـــد أيضـــا أن بعـــض المبيدات تخرج مع العرق بدرجة تؤدي الى ظهور التهابات جلدية dermatitis.

كما أكد العالم Ivie et al., 1979 على خروج المبيدات مع الشعر والـــريش فـــي الدراســـة التي أجريت على توزيع وإخراج مبيد mirex في الفئران rat والسمان quail، وفي تقرير آخر أوضح Matthews et al., 1976 أن كـــل من DDT, DDE, Dieldrin, PCBs يمكن أن تخرج من الجسم عـــن طريق الشعر في الإنسان وأن كل من DDT, Dieldrin, Endrin, PCBs

أيضـــا تخـــرج مـــع الشعر في الفئران rats (جدول ٩-١٢) ولقد أوضح Matthews أن معظـــم المواد السامة يمكن أن تخرج مع دهون الجلد بدليل أنـــه استطاع استخلاص العديد من المبيدات وكذلك الـــ PCBs من الشعر بواســـطة الهكســـان ، وبصفة عامة فان المبيدات التي لها فترة نصف عمر طويـــل نســـبيا يمكن أن تخرج عن طريق دهن الجلد أو أي إفرازات دهنية أخرى.

جدول (٩-١١) خروج المبيدات في البيض

Table (9-11): Pesticides elimination in eggs

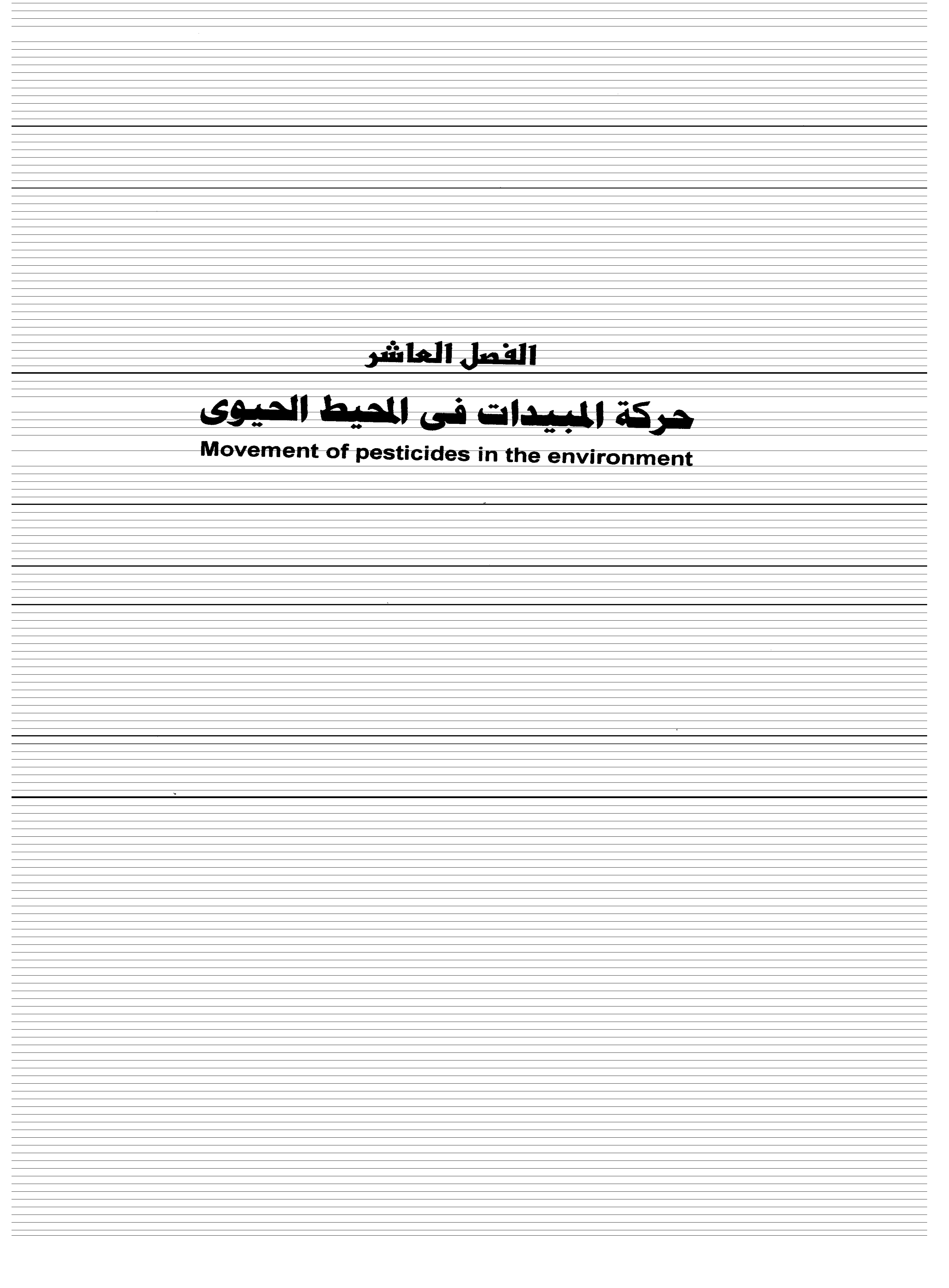
Compounds	Species	Reference
DDT	Freshwater fish	Johnson & Morris, 1974
DDE	Osprey and eagle Turtle	Koivusaari et al., 1972 Thompson et al., 1974
Dieldrin	Freshwater fish	Johnson & Morris, 1974
Heptachlor	Freshwater fish	Johnson & Morris, 1974
Aldrin	Freshwater fish	Johnson & Morris, 1974
Chlordan	Freshwater fish	Johnson & Morris, 1974
Mirex	Japanese quail	Ivie et al., 1974a
PCBs	Freshwater fish Osprey and eagle Turtle	Johnson & Morris, 1974 Koivusaari et al., 1972 Thompson et al., 1974
PBBs	Japanese quail Chicken	Babish et al., 1975 Fries et al., 1976
Malathion	Chicken	March et al., 1956
EPN	Hens	Abou-Donia et al, 1983
Leptophos	Hens	Abou-Donia, 1979, 1980
Leptophos	Chicken	Abou-Donia, 1976
Coumaphos	Chicken	Dorough et al., 1961
Crufomate	Chicken	Buttran, 1964
Mercury	Osprey and eagle	Koivusaari et al., 1972

جدول (٩-١٢) الطرق الثانوية لإخراج المبيدات

Table (9-12): Minor routes of pesticide elimination

Compounds	Species	Elimination route	Reference
Atrazine	Rat	Saliva	Lu et al., 1997 and 1998
DDT DDE Dieldrin PCBs	Human	Hair	Matthews et al., 1976
DDT Endrin Dieldrin PCBs	Rat	Hair	Matthews et al., 1976
Mirex	Rat Quail	Hair Feathers	Ivie et al., 1974 Ivie et al., 1974

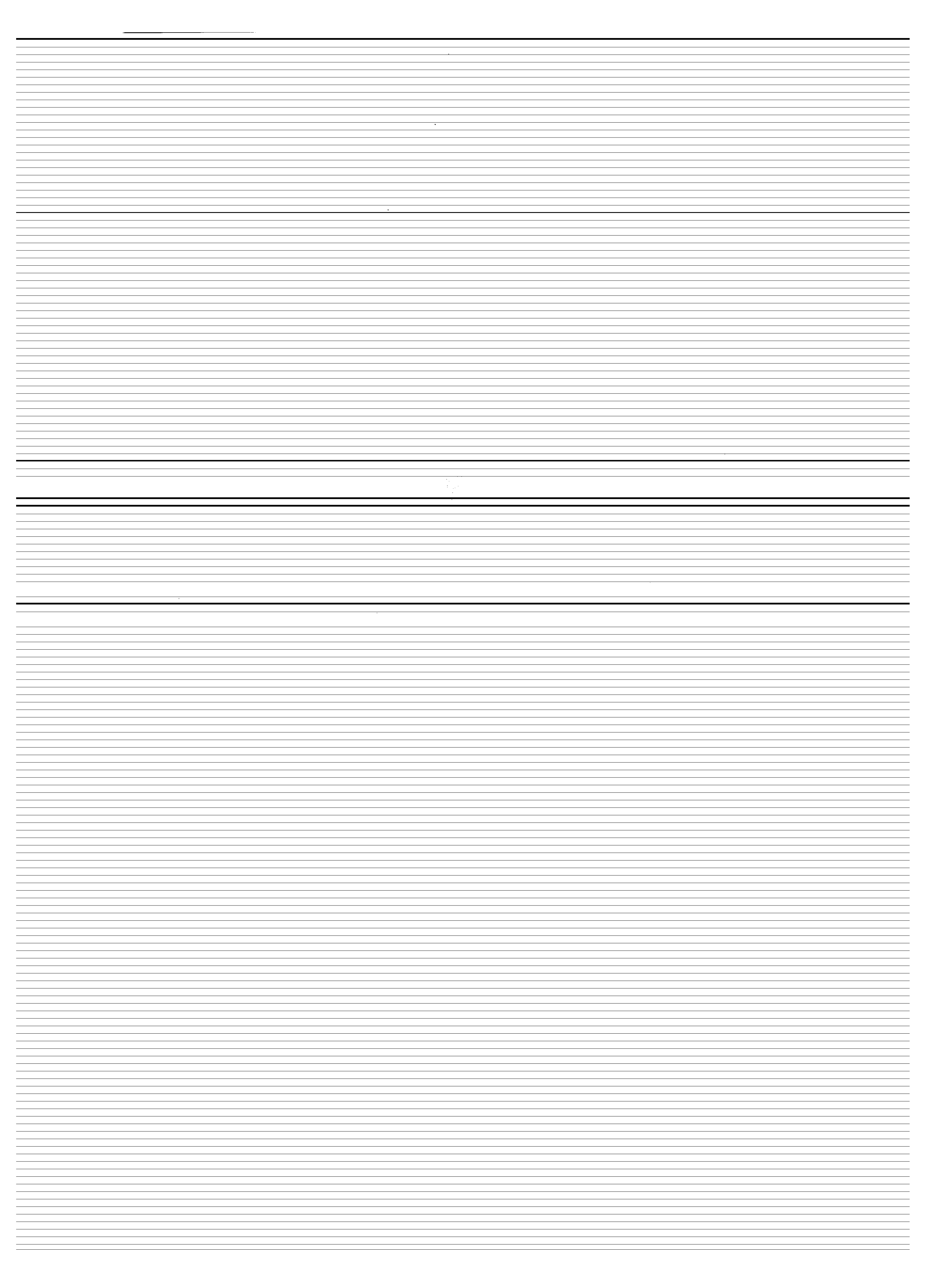
وهكـذا نجد أن صور إخراج المبيدات من جسم الكائن الحي عديدة جـدا ولكـن يجـب أن نأخذ في الإعتبار طريقة التعرض للمبيد والتركيب الكيميـائي للمبيد ووزنه الجزئي والنواتج الميتابوليزمية المتوقعة لهذا المبيد وكذلـك قطبية المبيد ومدى قطبية نواتجه الميتابوليزمية المتوقعة هل تكون أكـثر قطـبية أم تكون أقل قطبية لأن كل تلك المعلومات تساعدنا في عمل خريطة ميتابوليزمية لكل مركب وتعطى لنا تصور عن مدى إمكانية بقاء هذا المبيد في جسم الكائن الحي أو ميله للخروج من الجسم.



الفصل العاشر

حركة المبيدات فى المحيط الحيوى

Movement of pesticides in the environment



الباب العاشر

حركة المبيدات في المحيط الحيوي

Movement of pesticides in the environment

١٠-١- مقدمة:

البيـــئة Environment عبارة عن مجموعة من الظروف والعوامل الخارجيـــة الـــتى يعيـــش فيهـــا الإنسان والكائنات الحية الأخرى وتؤثر في العمـــليات الحيويـــة الـــتى تقوم بها تلك الكائنات، والبيئة الإنسانية في معناها الواســـع هي النطاق الحيوي biosphere وهو الجزء من العالم الذي يمكن للحياة أن توجد فيه وهو منطقة سطح الأرض التى تتألف من الغلاف الجوي والمحيطـــات والمســـطحات العـــليا لمساحات الأراضي في القارات والجزر والمياه النقية المرتبطة بها وكذلك الكائنات الحية التى تعيش فيها.

١٠-٢- النظام البيئي Ecosystem

عبارة عن أي مساحة من الطبيعة وما تحتويها من كائنات حية ومواد غيـــر حية تتفاعل مع بعضها البعض وما تولده من تبادل بين المكونات الحية وغير الحية.

١٠-٢-١- مكونات النظام البيئي:

أولا: المكونات الغير حية Abiotic

وتتمـــثل في عوامل فيزيائية مثل الضوء ودرجة الحرارة والرطوبة والرياح والتربة والموقع من سطح البحر وخطوط العرض، وعوامل كيماوية وتشـــمل الأكســـيجين والنـــتروجين وثاني أكسيد الكربون ودرجة الحموضة والقاعدية والأملاح في التربة.

ثانيا: المكونات الحية Biotic

وتشـــمل مجموعة الكائنات الحية التى تعيش في وسط ما والتفاعلات المتـــبادلة الـــتى تحـــدث بينها لأن لكل كائن حي بيئة معينة مرهونة بوجود كائنات حية أخري.

هـــذا وتتفاعل كل مكونات النظام البيئي سواء الحية أو الغير حية مع بعضها لتشكل نظاما بيئيا متوازنا ومستقرا.

وكـــان نـــتيجة للتوســـع في إستخدام المبيدات على مستوى العالم أن تظهـــر مشكلة كبيرة جدا وهى التلوث pollution لأن المبيدات تتمتع بقدرة كبيرة على التحرك والتواجد في كل مكونات البيئة من حولنا نتيجة لخواصها الطبيعية والكيماوية فهي تلوث التربة الزراعية والماء والهواء كما أنها يمكن أن تـــتواجد فـــي أنســـجة النبات والحيوان، ووجود المبيدات في هذا المحيط الحيـــوي يؤدي إلى تغيير الصفات الطبيعية له مما يسبب تأثيرات ضارة جدا بالإنسان والحيوان والنبات.

وأخذت المنظمات العالمية للصحة العامة WHO والأغذية والزراعة FAO مـــنذ أوائـــل الخمسينيات تنادي بالحد من إستخدام المبيدات وتنبه على الأخطـــار الصـــحية الـــتى ســـوف تنجم عن إستخدام تلك المبيدات وخاصة المبيدات العالية الثبات في البيئة، وقد اكتشف بقاء ووجود العديد من المبيدات وخاصـــة المبيدات الهيدروكربونية المكلورة في التربة بعد فترات طويلة من إســـتخدامها فـــي عمـــليات المكافحة، كما وجدت أيضا هذه المبيدات في مياه الـــترع والأنهـــار وفى الهواء حتى في الأماكن التى لم يتم إستخدام المبيدات فيهـــا وكذلك اكتشفت آثارها في ألبان الحيوانات المزرعية وفى الأسماك بل وفى الإنسان نفسه.

وأخـذ العلماء يبحثون عن بدائل لتلك المبيدات العالية البقاء في البيئة والـبحث عـن مبيدات أخرى تؤدى الغرض وتكون في نفس الوقت ليس لها بقـاء عـالي في البيئة أي تكون سريعة التحلل، واكتشفت المبيدات العضوية الفوسـفورية والـتي ليـس لها بقاء عالي في البيئة ولا تتخزن في الأنسجة الدهـنية كمـا يحدث في حالة المبيدات الهيدروكربونية المكلورة ولكن ظهر لهـا بعـض المشـاكل مثل سمية العديد منها للثدييات ثم ظهرت المبيدات الكـرباماتية حيـث أن سـميتها للـثدييات أقل وأسرع في التحلل في البيئة بالمقارنـة بالمبيدات الفوسفورية وأخيرا ظهرت المبيدات البيرثرويدية والتي تتمـتع بإنخفـاض سـميتها على الثدييات نسبيا ، ولكن تظل المبيدات مهما إختلف تركيبها الكيماوي أو قل ثباتها في البيئة ومهما كانت سميتها منخفضة عـلى الـثدييات أو أنهـا سـريعة التحلل في البيئة فإنها لن تكون مأمونة الإسـتخدام بالنسـبة للإنسـان وتظل مواد سامة وضارة بصحته وبذلك أخذ الإنسـان يضيف إلى البيئة التي يعيش فيها مختلف التراكيب الكيماوية السامة حتى أصبح يعيش في بيئة مخربة.

وفي الأونـة الأخيرة بدأ العلماء يرصدون متبقيات تلك المبيدات في الـتربة والميـاه والهـواء والمحاصيل الزراعية وساعدهم في ذلك التقدم في صـناعة أجهـزة التحـليل الكروماتوجـرافى مـثل أجهـزة التحـليل الكروماتوجـرافى الغازي (Gas liquid chromatography (GLC وكذلك أجهـزة التحـليل الكروماتوجـرافي بالسـائل (High pressure liquid chromatography (HPLC وأصبح الباحـثين قـادرين على تقدير متبقيات المبيدات في المحيط الحيوي بصفة دورية حتى ولو كانت ضئيلة جدا أي في حدود الـ picograms.

١٠-٣- متبقيات المبيدات في مكونات البيئة المختلفة

Pesticide residues in the environment

١٠-٣-١- متبقيات المبيدات في التربة

تعتـــبر التربة هي المستقبل الرئيسي لكميات المبيدات المستخدمة في عمـــلية المكافحة والتي تصل إليها عن طريق معاملة التربة بالمبيدات مباشرة مـــثل نـــثر المـــبيدات المجهزة في صورة محببات granules علي التربة لمكافحـــة النيماتودا أو تكبيشها بجوار جذور النباتات أو جزوع الأشجار أو بوضـــع مساحيق مبيدات الفطريات مع البذور داخل الجور أثناء الزراعة أو زراعـــة بذور وتقاوي معاملة بالمبيدات وكذلك يمكن أن تسقط المبيدات على الـــتربة أثناء عمليات رش النباتات والأشجار عند مكافحة الحشرات ومعالجة الأمراض النباتية.

وتختـــلف المـــبيدات عن بعضها في قدرتها على البقاء والمثابرة في الـــتربة، فبيـــنما نجد أن المبيدات الكرباماتية والفوسفورية لا تظل في التربة لفترات طويلة نجد أن المبيدات الهيدروكربونية المكلورة والمبيدات العضوية الزئبقية تمكث في التربة لفترات طويلة.

تؤثـــر المـــبيدات الموجـــودة فـــي التربة على الكائنات الحية الدقيقة الموجـــودة بها حيث تقلل من أعدادها وبذلك يقل دورها الهام في تحليل المادة العضوية وزيادة خصوبة التربة.

ومـــن ناحية أخرى نجد أن المبيدات في التربة تعتبر مصدرا لتلوث بقيـــة المحيـــط الحيـــوي فقـــد تتطاير أو تتبخر من التربة وتلوث الهواء وقد تـــنجرف مـــع الـــرياح إلى أماكن أخرى وتلوثها، كذلك نجد أن كميات من المـــبيدات قد تنتقل إلى المياه الجوفية بعد عمليات الرى أو سقوط الأمطار أى بعد عمليات غسيل التربة.

وتوجد عوامل كثيرة تؤثر على وجود وبقاء المبيد في التربة منها:

أ- **التحطم الضوئي للمبيد:** photodecomposition حيث تعمل الأشعة الفوق بنفسجية على تحطيم المبيد وبالتالي إختفائه من التربة وخاصة المبيدات الغنية بالروابط الغير مشبعة حيث يسهل أكسدتها وبالتالي يقل ثباتها في التربة.

ب- **التحطم الميكروبي للمبيد:** microbial decomposition أي .قدرة الأحياء الدقيقة microorganisms الموجودة في التربة على تحطيم المبيد عن طريق افراز مجموعة من الأنزيمات خارجيا تقوم بتحليل تلك المبيدات الى عناصرها.

جـ- **التحطم الكيماوي للمبيد** chemical decomposition ان رطوبة التربة من أهم العوامل التي تؤثر على ثبات المبيد حيث أن العديد من المبيدات يحدث له تحلل مائي في التربة مما يزيد من درجة ذوبانه في الماء وبالتالي يختفي من التربة.

د- **قابلية المبيد للتطاير:** volatilization كلما زادت قابلية المبيد للتطاير كلما قلت الكمية المتواجدة منه في التربة وذلك يتوقف على طبيعة المبيد نفسه.

هـ- **ذائبية المبيد في الماء:** solubility كلما زادت قابلية المبيد للذوبان في الماء فإن معدل غسيله من التربة يزداد وبالتالي يقل تواجده في التربة.

و- **إدمصاص المبيد على سطح حبيبات التربة:** adsorption كلما زادت عملية إدمصاص المبيد على حبيبات التربة كلما صعب غسيله وبالتالي تزداد الكمية المتبقية منه في التربة.

ز- **درجة حرارة التربة:** soil temperature وجد أنها تؤثر على معدل فقد المبيد، حيث أن زيادة درجة الحرارة يؤدي إلى زيادة تطاير المبيد من التربة.

ح- حــركة أو ســرعة الــرياح: والتي تؤدى إلى حمل المبيد من مكان إلى آخر.

س- نــوع وكثافة المحصول المغطى للتربة: حيث وجد أن الزراعة الكثيفة كما هو الحال عند زراعة البرسيم والقمح والشعير تؤدي إلى زيادة بقاء أو ثـبات المـبيد بمعــدل يصــل إلى ثلاثة أمثال المتبقي من المبيد في الأرض الـبور لأن وجــود محاصــيل التغطية تقلل من فرصة تطاير المبيد.

ص- طــريقة تطبيق المبيد: حيث وجد أن نوع التجهيزة يؤثر مباشرة على ثـبات المبيد في التربة فقد وجد أن أكبر كمية فقد تحدث لمبيد الألدرين عــند إســتخدامه في صورة مركز قابل للإستحلاب بينما أقل كمية فقد تحدث عند إستخدامه في صورة محببات وخلطه مع التربة.

ع- نــوع الــتربة : المــبيدات تكــون عالية الثبات في التربة الغنية بالمواد العضوية بالمقارنة بالتربة الفقيرة في المواد العضوية.

ولكــن عــلى الــرغم مــن ذلك فإن بعض المبيدات وخاصة المبيدات الهيدروكــربونية المكــلورة تظل موجودة في التربة لفترات طويلة وبكميات عاليــة وهــذه المــبيدات لا تذوب في الماء كما أن إدمصاصها على سطح حبيــبات التربة عالي، وعلى ذلك فإن تلك المبيدات لا تقل من التربة بعمليات الغسيل،كما أنها تكون موجودة بكميات كبيرة في التربة الثقيلة والغنية بالمادة العضــوية وذلك يسبب مشاكل كبيرة للمحاصيل الزراعية التى تزرع في هذه الأرض المــلوثة بالمــبيدات لأن بقــاء هذه المبيدات ذات العمر الطويل في الــتربة قــد يؤدى إلى إمتصاص كميات من هذه المبيدات بواسطة النباتات المــزروعة، فمثلا عند زراعة نبات مثل البطاطس في تربة ملوثة بالمبيدات فإنــنا نــتوقع أن تصــل كميات من هذه المبيدات الملوثة للتربة إلى درنات البطاطس وتتخزن فيها.

١٠-٣-٢- متبقيات المبيدات في الماء:

يتوقف مقدار التلوث بالمبيدات على خصائص النظم المائية الموجودة على النحو التالي:

أ- حجم النظام المائي The size of aquatic system

يتدرج حجم النظام المائي من البرك الصغيرة جدا tiny ponds إلى المحيطات whole oceans فعندما تصل كمية محددة من المبيدات إلى البرك الصغيرة فإنها تسبب تأثيرات مفجعة catastrophic effect على هذا النظام الصغير بينما إذا وصلت نفس كمية المبيد السابقة إلى نظم مائية أكبر أو أوسع فإنه يحدث لها تخفيف dilution بسرعة لدرجة تجعل تأثيرها ضئيل جدا.

ب- شكل النظام المائي The form of the aquatic system

النظم المائية الراكدة stagnant system مثل البرك والمستنقعات تجعل التلوث بالمبيد محدد في مساحة معينة ويتحلل بواسطة البكتريا اللاهوائية بينما في حالة النظم المائية المتحركة flowing system مثل الأنهار فإن المبيد يتوزع ويتخفف.

جـ-عمق النظام المائي The depth of the aquatic system

في النظم العميقة deep system فإن معظم المبيد يرتبط ويدمص على حبيبات الطين في القاع sediment وبذلك يكون تأثيره ضئيل على الكائنات الحية التي تعيش في المياه السطحية بينما في النظم الضحلة أو المسطحة قليلا shallow system حيث أن المياه غير عميقة فيكون تأثير المبيد عالي على الكائنات الحية.

د- موقع النظام المائي The location of the aquatic system

إن النظم المائية المجاورة أو القريبة من الأراضي الزراعية حيث تستخدم فيها المبيدات في مكافحة العديد من الآفات تكون عرضة للتلوث بدرجة كبيرة جدا بالمقارنة بالنظم المائية التى تبعد بأميال عديدة عن الأراضي الزراعية، وفى المناطق المدنية urban areas حيث تستخدم كميات كبيرة من المبيدات لمكافحة الحشرات المنزلية والأكاروس فإنه قد يحدث تلوث للمياه.

هـ- المناخ climate

ان إرتفاع درجات حرارة الجو يسبب تطاير للمبيدات من سطح التربة ومن بعض المسطحات المائية، ثم بعد ذلك يحدث سقوط الأمطار مما يؤدى إلى ترسيب تلك المبيدات على مسطحات مائية أخرى.

١٠-٣-٢-١- مصادر تلوث المياه بالمبيدات:

أولا: الإستخدام المباشر للمبيدات داخل النظم المائية application to aquatic system ومن أمثلة ذلك ما يلي:

أ- إستخدام بعض المبيدات مثل diquat, paraquat, 2,4-D في مكافحة الأعشاب المائية عن طريق إضافتها للماء مباشرة وأحيانا يتم ذلك بالرش بالطائرات مما يزيد من المساحة الملوثة.

ب- مكافحة الحشرات المائية كالبعوض بوضع بعض المبيدات مثل DDT في الماء لقتل الأطوار اليرقية.

جـ- مكافحة القواقع المائية aquatic snails والتي تتسبب في نقل الأمراض العديدة مثل البلهارسيا.

د- وضع بعض المبيدات في الماء للتخلص من الأسماك القديمة الغير مرغوب فيها لعمل مزرعة سمكية جديدة لأنواع أخرى أكثر تفضيلا،

فكــان مــثلا يســتخدم مــبيد rotenone وكذلــك كان يستخدم الــ toxaphene لهذا الغرض.

ثانيا: تلوث المياه بطريق الصدفة أو بغير قصد

accidental contamination

ويحدث ذلك بأكثر من طريقة نذكر منها ما يلي:

أ- يحــدث التــلوث بسبب إنجراف المبيد مع الرياح وخاصة في حالة الرش بالطائرات.

ب- يحدث التلوث عن طريق غسل المبيدات **run-off** من التربة الزراعية عن طريق عمليات الري المستمرة.

جـــ- يحــدث التلوث عند سقوط الأمطار حيث تأخذ مياه الأمطار المبيدات المعــلقة فــي الهواء والتي وصلت إليه بعد تطايرها من سطح التربة أو إنجــرافها أثــناء الــرش بالطائــرات وتعيدهــا مرة أخرى إلى التربة والمسطحات المائية.

د- يحــدث التــلوث نــتيجة أن بعــض المصــانع تفرغ مخلفاتها في الماء discharge into water وقــد تحتوى هذه المخلفات على المبيدات وكذلك عند غسل عبوات المبيدات في المصارف وغيرها.

والمــبيدات قد تظل في الماء ذائبة أو أنها قد تترسب في قاع الترع مــع الطمي الموجود في القاع حيث تدمص على حبيبات الطمي وتظل لفترة طويــلة ، كما قد ينتقل المبيد من الماء إلى أنسجة الكائنات الحية التى تعيش في الماء مثل الأسماك والكائنات المائية الأخرى.

وتعتــبر المــبيدات الزئبقية والمبيدات الهيدروكربونية المكلورة من أخطــر المــبيدات الملوثة للمياه وذلك لأنها لها قدرة على التخزين في أنسجة الكائــنات الحية المائية مثل الأسماك كما أن فترة بقائها طويل. وتمثل الأحياء

المائيـــة الدقيقـــة الجـــزء الحيوي الفعال للبيئة المائية لأنها تحافظ على كمية الأكســيجين المــذاب في الماء ولذلك فإن تأثير المبيدات عليها قد يؤدي إلى إضـــطراب عـــام فـــي النظام البيئي المائي، وقد يصل مستوى تلوث المياه بالمبيدات إلى الحد الذي لا يمكن أن تعيش فيه الأسماك.

ومـــن المعـــروف أن الميـــاه الســـطحية يحـــدث لهـــا تـــنقية ذاتية self purification بواسطة عدة ميكانيكيات هي:

أ- عملية الأكسدة المباشرة Direct oxidation

حيـــث يقوم الأكسيجين الجوى بأكسدة بعض المركبات أو الملوثات الموجودة في الماء ويحولها إلى مركبات غير سامة أو ليست لها فعالية.

ب- العمليات البيولوجية Biological processes

توجـــد بكتريات تعيش في تلك المياه وهي بدورها تتغذى على المواد العضوية الموجودة في الماء وتحولها إلى مواد أبسط منها.

جـ- التمثيل الضوئي Photosynthesis

تقـــوم النباتات الخضراء التي تعيش في الماء بعملية التمثيل الضوئي وهـــذه النـــباتات تـــأخذ ثـــاني أكسيد الكربون وفى وجود الضوء تحوله إلى أكسيجين أي تعمل تهوية للماء الموجود.

د- العمليات الطبيعية Physical processes

مـــن أهم العمليات الطبيعية التي تؤدي إلى تنقية المياه السطحية ذاتيا هي حركة المياه حيث تعمل على تجديد الأكسيجين الموجود في الماء.

وتـــتوقف درجة تلوث المياه بالمبيدات على عوامل خاصة بالمبيدات نفسها ومنها:

أ- سميتها للبيئة المائية Toxicity

نجد أن هناك مبيدات عالية السمية وهناك مبيدات ليس لها تأثير على الكائنات الحية التي تعيش في الماء aquatic fauna or flora، كما أن هناك مبيدات إختيارية في سميتها أي سامة لمجموعة معينة من الحيوانات أو النباتات المائية وهناك مبيدات أخرى ليس لها تأثير إختياري ولكنها سامة لجميع الكائنات الحية المائية وتنقسم سمية هذه المبيدات إلى مبيدات لها سمية حادة acute حيث تسبب موت سريع للكائنات المائية في وقت قصير ومبيدات أخرى لها سمية مزمنة chronic حيث يكون تأثيرها تدريجي على بعض العمليات الفسيولوجية للكائنات الحية المائية مثل النشاط والتغذية والتكاثر، وتعتبر المبيدات الهيدروكربونية المكلورة هي أكثر المبيدات سمية للبيئة المائية يليها المبيدات الفوسفورية والكرباماتية وأقلهم هي مبيدات الحشائش.

ب- قابليتها للذوبان في الماء Solubility

تختلف درجة ذوبان المبيدات بإختلاف تركيبها الكيماوي فنجد أن أكثر المبيدات قابلية للذوبان في الماء هي مبيدات الحشائش وأقل المبيدات ذوبانا هي المبيدات الهيدروكربونية المكلورة.

وإذا كان المبيد له ذائبية نوعا ما في الماء فإنه يسهل إنتقاله من الأراضي الزراعية إلى الأنظمة المائية ولكن كلما كان ذوبان المبيد عالي في الماء فإن ذلك يجعل المبيد أقل مثابرة في الماء ويحدث له تخفيف نتيجة هذا الذوبان العالي، على الجانب الآخر المبيدات الشحيحة الذوبان في الماء يكون إنتقالها من الأراضي الزراعية إلى المياه ليس بالسهل وإذا حدث وإنتقلت إلى المياه فإنها لا تظل في الماء ولكنها ترتبط في الحال مع مادة عضوية حية أو ميتة أو تدمص على حبيبات الطمي الموجود في قاع الترع والأنهار.

جـ - قابليتها للإمتصاص والتراكم Uptake & bioconcentration

تقـوم الأسماك بإمتصاص المبيدات من المياه الملوثة التى تعيش فيها وتـتركز هـذه المبيدات داخل جسم الأسماك وخاصة المبيدات العالية الثبات مـثل المـبيدات الهيدروكربونية المكلورة، وقد وجد أن تركيز تلك المبيدات داخـل جسم الأسماك يكون أعلى بكثير جدا من تركيزها في الماء فقد يصل إلى آلاف المـرات وذلـك لأن المـبيد يتأثر بحركة المياه كما أنه يحدث له عمليات تخفيف كبيرة جدا بالمقارنة بتركيزه داخل جسم الأسماك، وعلى ذلك يفضـل فـي بعض الحالات تقدير مستوى المبيدات داخل جسم الأسماك عن تقديـره فـي المياه لمعرفة مدى التلوث الحادث وتأثيره على الكائنات الحية، والمبيدات التى تتراكم داخل جسم الكائنات الحية يكون معامل التوزيع لها بين الدهن والماء عالي وهذا العامل partition coefficient من السهل تقديره.

ويعرف الـ bioconcentration بأنه تراكم المبيد في جسم الكائن الحـي بتركيزات أعلى من المعدلات التى قد تتراكم داخله من غذائه العادي أي إذا لـم يـتغذى على كائنات حية أصغر منه وتعيش معه في نفس المياه الملوثة بالمبيد، ولذلك نجد أن أعلى كمية تتراكم من المبيد تكون في حالة الحيوانـات الـتى فـي أعلى السلسلة الغذائية at the top of food chain وكمـثال توضيحي أنه عند تعريض ثلاثة كائنات حية مثل الطحلب algae وبرغوث الماء daphnia والسمكة fish لمبيد الـ dieldrin بتركيز ثابت وفى نظام واحد مغلق فإن أعلى تركيز للمبيد يكون في السمكة يليها برغوث المـاء يـليها الطحلب ويرجع ذلك إلى أن برغوث الماء يتغذى على الطحلب الـذي يحـتوى بدوره على مبيد الديلدرين فيتركز المبيد أكثر داخل برغوث المـاء، والسمكة تتغذى على برغوث الماء والذي يتغذى بدوره على الطحلب وبذلـك يـتراكم المـبيد داخل جسم السمكة من ثلاثة مصادر أولا من الماء المـلوث الـذي تعيش فيه، ثانيا من برغوث الماء الذي تغذت عليه، ثالثا من

الطحـــلب الذي تغذى عليه برغوث الماء ثم هي تغذت عليه بعد ذلك وتسمى هـــذه العمـــلية تركيز حيوي للمبيد bioconcentration أي من كائن حي لآخـــر وهكذا، ومعدل إمتصاص للمبيد يعتمد كما ذكرنا على معامل التوزيع ولذلـــك نجـــد أن إمتصـــاص للمبيدات للهيدروكربونية المكلورة يكون أعلى المبيدات يليه مبيدات الحشائش ثم بعد ذلك المبيدات الفوسفورية والكرباماتية.

د- مثابرة المبيد The persistence in aquatic system

كلما كان ثبات المبيد في للماء عالي يكون تأثيره عالي على الكائنات الحية التى تعيش في الماء وذلك لأن هذه للمبيدات تظل فترة طويلة في الماء ويســـتمر تعـــرض الكائـــنات للحيـــة لها وقد يستمر تدفق تلك المبيدات من الأراضي الزراعية إلى المياه ويرتفع تركيزها وتبدأ في التراكم داخل أنسجة جسم الكائن الحي.

هـــ- إستخدام كمية كبيرة من المبيدات
Heavy usage of a pesticide

إن عمـــليات رش المـــبيدات في أو بالقرب من نظم مائية يؤدي إلى التلوث وخاصة عندما تستخدم كميات كبيرة من تلك المبيدات.

وإذا كـــانت هناك تركيزات أو جرعات قاتلة للأسماك وتسبب هلاك للـــثروة الســـمكية فإن التركيزات الأقل من للمميتة تمثل أيضا خطورة لأنها تتراكم داخل أنسجة الجسم في الأسماك وبذلك تؤثر على الطيور المائية التى تـــتغذى عـــلى الأســـماك كما أنها تؤثر على الإنسان أيضا عندما يتناول هذه الأسماك الملوثة.

١٠-٣-٢-٢- تلوث مياه الشرب بالمبيدات:

يعتبر تلوث مياه الشرب بالمبيدات من أخطر ما يواجه الإنسان لأن معظم سكان العالم يعتمد على المياه السطحية مثل الأنهار كمصادر للشرب وهذه المياه السطحية تتعرض للتلوث بالمبيدات بطريقة أسهل بكثير من تلوث المياه الجوفية حيث يحدث إنسياب مستمر بكميات قليلة نسبيا للمبيدات من الأراضي الزراعية إلى الأنهار، وهذه المبيدات التى تصل إلى الإنسان مع مياه الشرب يمكنها أن تسبب تأثيرات ضارة كبيرة لصحة الإنسان، ولذلك يجب الإهتمام بالكشف عن وجود متبقيات هذِه المبيدات في الماء في محطات تجهيز مياه الشرب وذلك بإستخدام الطرق البيولوجية والطرق الكيماوية المختلفة.

١٠-٣-٣- متبقيات المبيدات في الهواء:

يعتمد وجود المبيد وطول فترة بقاءه معلقا في الهواء على طبيعة المبيد نفسه وطريقة تطبيقه في عمليات المكافحة وكذلك على الظروف المناخية مثل الرياح وسقوط الأمطار.

١٠-٣-٣-١- مصادر تلوث الهواء بالمبيدات:

١- تفقد كمية كبيرة من المبيدات المستخدمة بغرض مكافحة الآفات الزراعية عند الرش وخاصة الرش بالطائرات حيث تحمل كمية كبيرة من المبيدات مع الهواء.

٢- يحدث إنجراف للمبيدات المستخدمة في صورة مساحيق تعفير أثناء تطبيقها وخاصة في وجود رياح حيث أن وزن حبيباتها صغير ومن ثم تحمل بسهولة بواسطة الهواء وتنتشر إلى مسافات بعيدة جدا.

٣- قد تتطاير المبيدات من التربة والنبات أثناء أو بعد المعاملة وخاصة عند تطبيق المبيد على درجات حرارة عالية أي وقت الظهيرة.

٤- قـد يحمـل الهـواء الكثير من مخلفات مصانع تخليق وتجهيز المبيدات وخاصة المجهزة في صورة مساحيق.

١٠-٣-٣-٢- العوامل التي تؤثر على مدى تلوث الهواء بالمبيدات:

ا- شدة الرياح:

كـلما زادت شدة الرياح فإنها تحمل المبيد لمسافات بعيدة جدا وتقلل كمية المبيد الموجودة في مكان معين ، فمثلا عند إستخدام مبيد ما بمعدل لتر واحـد لـلفدان وكانت المساحة المطبق عليها المبيد حوالي 40 acre فإن تركيـز المـبيد فـي الهواء فوق هذه المنطقة يختلف بإختلاف سرعة الرياح حيـث أن الرياح الشديدة تأخذ المبيد لمسافات بعيدة مما يقلل من تركيزه فوق المنطقة المعاملة.

ب- المساحة المعاملة ومعدل التطبيق:

كـلما زادت المسـاحة الـتي نعاملها بالمبيد فإن كمية المبيد المطبقة تزداد وبالتالي فإن فرصة وجود المبيد في الهواء تزداد تبعا لذلك.

جـ- نوع التجهيزة:

بصـفة عامـة يكون تلوث الهواء بالمبيدات في حالة الرش الأرضي أقـل من الرش الجوى، وفى حالة المعاملات الأرضية فإن عمليات التعفير تكون أكثر خطورة من عمليات الرش، حيث وجد أنه عند تطبيق مبيد DDT بتركيز معين في تجهيزتين مختلفتين إحداهما مسحوق تعفير والأخرى مركز قـابل للإسـتحلاب أدى إلى وجـود تركيزين مختلفين للمبيد في الهواء على مسـافة ٢٦٤٠ قدم في وجود الرياح ، كان التركيز الأول هو 0.1 ppm عـند تطبيق المبيد رشا بينما كان التركيز في الهواء حوالي 1.4 ppm عند تطبيق المبيد تعفيرا وذلك لأن حبيبات المبيد الصغيرة يمكن حملها مع الهواء بسهولة.

د- حجم الحبيبات والترسيب:

تؤثـر حجم قطرات الرش وكذلك حجم حبيبات مساحيق التعفير في تـلوث الهـواء، فكلما زادت حجم قطرات الرش يقل إنتشار المبيد وبالتالي يقل التلوث.

وقـد وجـد أنـه إذا كان حجم حبيبات مسحوق التعفير تتراوح بين ٥-١٠ ميكـرون فإنـه يحـدث تلوث بسهولة ويمكن أن يدخل المبيد خلال الجهـاز التنفسـي فـي الإنسان ثم يصل المبيد إلى الدم بينما إذا زاد حجم الحبيـبات وتـراوح بيـن ١٠-٥٠ ميكـرون فإن المبيد يحدث له إنجراف بسهولة ويحمل إلى مكان آخر ، وإذا وصل حجم الحبيبات إلى ١٠٠ ميكرون فـإن المبيد يترسب حتى لو كانت الرياح شديدة أما إذا وصل حجم الحبيبات إلى ٢٠٠ ميكرون فإن نسبة ترسيبه من الهواء تصل إلى حوالي ٨٠%

هـ- الحالة البخارية للمركب:

من المعروف أن تلوث الهواء يزداد بزيادة تطاير المبيد.

١٠-٢-٤- متبقيات المبيدات في الأغذية

على الرغم من إتباع التعليمات الخاصة بإستخدام المبيدات في عملية إنتاج المحاصيل الزراعية المختلفة نجد أن الفواكه والخضروات تحتوى على كميات من بقايا المبيدات عند الجني والتي تصل بدورها إلى المستهلك.

كمـا قـد تحتوى المنتجات الحيوانية كاللحوم والحليب والبيض على بقايـا المـبيدات نـتيجة معامـلة الحيوان مباشرة ضد الطفيليات الخارجية والداخـلية أو نـتيجة تغذيـة الحيوان على علف ملوث ببقايا المبيدات ولذلك يجـب أن نهتم بتقدير كمية المبيدات التى تصل إلى الإنسان مع غذائه اليومي وسوف يتم شرح ذلك بالتفصيل فيما بعد.

١٠-٤- التغيرات البيئية التى تحدث لمتبقيات المبيدات
Environmental alterations of pesticide residues

تتعرض متبقيات المبيدات في البيئة إلى العديد من التغيرات والتحويرات في التركيب الكيماوي وتعتبر عمليات التحلل الضوئي والتحلل المائي والتحطم الميكروبي من أهم العوامل التى تؤدي إلى التغيرات البيئية للمبيد.

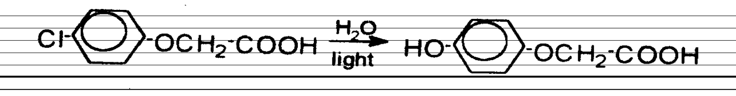
١٠-٤-١- التحلل الضوني لمتبقيات المبيدات
Photodecomposition

يحدث التحطم عندما يمتص المبيد كمية كبيرة من الطاقة الضوئية مما تسبب إثارة للإليكترونات ويصبح الجزيء في حالة عدم إستقرار excited state ولكي يصل إلى الحالة المستقرة ground state لابد أن يعيد بث هذه الطاقة في صورة فوتونات وتحدث التغيرات الكيماوية في الجزيء.

وقد تكون نواتج التحطم الضوئي سامة أو قد تكون غير سامة ومعظم التفاعلات الضوئية تتم بالأصول الحرة free radicals

وفيما يلي نستعرض بعض الأمثلة للتحطم الضوئي:

Photolysis of 4-CPA:



وهنا حدث إستبدال لذرة الكلور في المبيد المذاب في الماء بمجموعة هيدروكسيل OH أي إستبدال بجوهر سالب الشحنة ومحب للمراكز الموجبة ويسمى هذا التفاعل photonucleophilic reaction

$$Cl\text{-}C_6H_4\text{-}OCH_2\text{-}COOH \xrightarrow[light]{H_2O,\ KCN} NC\text{-}C_6H_4\text{-}OCH_2\text{-}COOH + NC\text{-}C_6H_4\text{-}Cl$$

وهنا حدث إستبدال لذرة الكلور في نفس المبيد المذاب في الماء ولكن مضافا إليه سيانيد البوتاسيوم KCN بمجموعة سيانيد CN

وهنا يجب أن نشير إلى أنه ليس من الضرورى لكى يتحطم الجزيء ضـــوئيا أن يمـــتص المـــبيد الضوء مباشرة ولكن يمكن أن يتم هذا التفاعل بصـــورة غيـــر مباشرة وذلك بأن تقوم مادة أخرى ملامسة للمبيد أو معه في نفـــس البيئة بإمتصاص الضوء وعند ملامسة هذه المادة للمبيد فإنها تحطمه وتسمى هذه المواد photosensitizers وهى مواد تساعد في حدوث التحطم الضـــوئي ومـــن أمثلتها أملاح الكلوريد والبروميد والسلفيد والأمونيا والأمين وغيـــرها ومـــن أمثـــلة تـــلك الـــتفاعلات تحول مبيد Aldrin إلى المشتق photoaldrin فـــي محـــلول بـــنزين وفى وجود البنزوفينون الذي يعمل photosensitization لهذا التفاعل.

Photolysis of Abate:

$$(CH_3O)_2P(=S)\text{-}O\text{-}C_6H_4\text{-}S\text{-}C_6H_4\text{-}O\text{-}P(=S)(OCH_3)_2 \xrightarrow[light]{methanol} R\text{-}C_6H_4\text{-}S(=O)\text{-}C_6H_4\text{-}R$$

Abate → Abate sulfoxide

$$\rightarrow R\text{-}C_6H_4\text{-}S(=O)_2\text{-}C_6H_4\text{-}R$$

Abate sulfone

عند تعريض المبيد لضوء الشمس في الميثانول حدث له تحطم سريع جـــدا وكـــان الـــناتج الرئيسي هو مشتق الـــ sulfoxide بالإضافة إلى الـــ sulfone

وبـــتعريض المشـــتق السلفوني لضوء الشمس لمدة ٩ يوما مذابا في الميـــثانول لـــم يحدث له تحطم بينما عندما إستبدل الميثانول بالأسيتون حدث تحطـــم وذلـــك يعني أن الأسيتون هنا يعمل دور photosensitizing agent ويساعد على التحطم الضوئي للسلفون.

وتوجـــد بعـــض المـــلوثات في الهواء تعمل photosensitization للمبيدات عن طريق نقل الطاقة إليها مما يساعد على تحطيمها ضوئيا.

١٠-٤-٢- التحلل المائي لمتبقيات المبيدات Hydrolysis

يعـــتمد التحـــلل المائي للمبيدات على تركيبها الكيماوي وكذلك على وجـــود روابـــط إســـترية ونوع هذه الروابط الإسترية الموجودة في الجزئ، وكذلـــك المجـــاميع المجاورة، كما يعتمد التحلل المائي على حموضة الوسط فـــنجد أن هـــناك بعض المبيدات تتحلل في الوسط الحامضي والبعض الآخر يتحلل في الوسط القلوي.

ونجـــد فـــي المبيدات التي تتبع مجموعة amidophosphates لا يفضـــل المـــزارعين إستعمالها في التربة الحامضية لأنها تتحلل فيها بسهولة بيـــنما يكون تحللها في الوسط القلوي صعب نسبيا وذلك نظرا لوجود ذرة النتروجين في هذا الإستر كما هو موضح بالرمز العام لها:

$$\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix} > N - \overset{O}{\overset{\|}{P}} \begin{matrix} OR \\ OR \end{matrix}$$

والنتروجين كما هو معروف يمتلك زوج من الأليكترونات فهى تقلل مـــن الشحنة الموجبة على ذرة الفوسفور وبالتالي تصعب المهاجمة بالجوهر المحب للشحنة الموجبة وبالتالي يصعب التحلل في البيئة القلوية، بينما يحدث protonation عـــلى ذرة النـــتروجين فـــي البيـــئة الحامضية فتسهل عملية المهاجمـــة بالجو هـــر المحـــب للشحن الموجبة على ذرة الفوسفور مع تكوين الملح الأمنيومي.

وكذلـــك وجـــد أن مركـــبات الــ thioloester تتحلل في الوسط القلوى بمعدل أسرع من الــ thionoester

Thiolo ester: $(RO)_2P(=O)-SR$

Thiono ester: $RO-P(=S)(OR)_2$

ومـــن ناحيـــة أخرى نجد أن بعض المبيدات يتغير نواتج تحللها تبعا لإختلاف حموضة الوسط كما في حالة مبيد الملاثيون

$$\underset{\text{malathion}}{(CH_3O)_2P(=S)-S-CH(-C(=O)-O-ET)-CH_2-C(=O)-O-ET} \xrightarrow[\text{medium}]{\text{acid}} \underset{\text{dithiophosphate}}{(CH_3O)_2P(=S)-SH} + \underset{\text{fumaric acid}}{C_2H_5O-C(=O)-CH=CH-C(=O)-O-ET}$$

$$\underset{\text{malathion}}{(CH_3O)_2P(=S)-S-CH(-C(=O)-O-ET)-CH_2-C(=O)-O-ET} \xrightarrow[\text{medium}]{\text{alkali}} \underset{\text{thiophosphate}}{(CH_3O)_2P(=S)-OH} + \underset{\text{mercapto succinic acid}}{HS-CH(-C(=O)-O-ET)-CH_2-C(=O)-O-ET}$$

أمـــا بالنســـبة للتحلل المائي لمركبات arylphosphates فإنه يتأثر بـــنوع المجـــاميع المســـتبدلة عـــلى الحلقة العطرية هل هي ساحبة أو دافعة للأليكـــترونات، فـــإذا كانت ساحبة للأليكترونات يؤدى إلى زيادة التحلل وإذا كانت دافعة يقلل من فرصة التحلل المائي كما أن موضع المجموعة المستبدلة على الحلقة ortho, meta, para يؤثر على معدل التحلل المائي.

١٠-٤-٣- التحطم الميكروبي لمتبقيات المبيدات

Microbial degradation

إن الكائنات الحية الدقيقة microorganisms الموجودة في كل من الـــتربة والميـــاه يمكـــنها الـــتعامل مـــع العديد من المبيدات وتحطيمها بفعل الأنـــزيمات التى تفرزها تلك الكائنات الدقيقة وتحول تلك المبيدات إلى نواتج غير عضوية.

والكائـــنات الدقيقة التى تعيش في التربة وخاصة البكتريا والفطريات قـــد يحـــدث لها تأقلم مع هذه المبيدات ثم تبدأ بعد ذلك في التعامل معها على أنها مصدر غذائي لها فتقوم بإفراز بعض الأنزيمات التى تحلل تلك المبيدات عن طريق عمل أحد التفاعلات التالية:

Dealkylation, deamination, decarboxylation, dehalogenation, or oxidation

وبذلـــك يصـــبح المـــبيد مصدرا للعناصر التى تحتاجها تلك الكائنات الحية الدقيقة مثل الفوسفور والنتروجين والكربون وغيرها.

وتختـــلف الكائـــنات الحيـــة الدقيقة فيما بينها في قدرتها على تحطيم المـــبيدات المختلفة فهناك كائنات لها قدرة عالية على تحطيم المبيدات وهناك كائـــنات أخـــرى لها قدرة ضعيفة على التعامل مع المبيدات وإستهلاكها في غذائهـــا، كما أن التركيب الكيماوي للمبيد له دور هام في مدى قابليته للتحطم بواســـطة تلك الكائنات، ومعظم المبيدات الفوسفورية والكرباماتية حساسة جدا للتغيرات الكيماوية بواسطة الكائنات الحية الدقيقة التى تعيش في التربة.

وهناك العديد من الأبحاث التي أجريت على المبيدات في هذا المجال، فعلى سبيل المثال أجريت دراسة على ميتابوليزم مبيد carbofuran بواسطة بعض فطريات التربة مثل *Aspergillus niger* and *Fusarium graminearum* وذلك بعمل تحضين بين المبيد وكل فطر على حدة وذلك في بيئة صناعية potato dextrose agar (PDA) على فترات مختلفة وصلت إلى ثلاثة أسابيع، وقد أوضحت النتائج أن فطر *A.niger* له قدرة على تحطيم الكربوفيوران بدرجة أعلى من فطر *F. graminearum* حيث كان الزمن اللازم مروره لإختفاء نصف كمية المبيد هو 10.4 يوما في وجود فطر *A . niger* بينما كان هذا الزمن حوالي 12 يوما في وجود فطر *F. graminearum* وبعد مرور ثلاثة أسابيع تم إكتشاف نواتج الميتابوليزم التالية لمبيد الكربوفيوران:

3-hydroxycarbofuran, 3-ketocarbofuran, 3-ketocarbofuran phenol

وذلك في وجود أي من الفطرين ولكن تركيز هذه النواتج كان عاليا في وجود فطر أسبرجلس نيجر *A . niger* .

وكذلك تم دراسة إمكانية التحطم البيولوجي لكل من carbaryl, pirimiphos-methyl بواسطة بعض فطريات التربة مثل *Rhizoctonia solani, Fusarium oxysporum* وقد أوضحت النتائج إنخفاض كمية المبيدين من البيئة المحتوية على فطر الريزوكتونيا والفيوزاريوم مع مرور الزمن، وكان الكرباريل يتناقص بمرور الوقت ولكن بمعدل أسرع من تناقص البريميفوس ميثايل وكذلك أوضحت النتائج أن فطر الفيوزاريوم له المقدرة على تحطيم كلا المبيدين بدرجة أسرع من فطر ريزوكتونيا في البيئات السائلة.

١٠-٥- تقييم تعرض الإنسان للمبيدات

Field assessment of human exposure to pesticides

من المعروف أنه قبل إستخدام أي مبيد جديد لابد أن يجرى عليه العديد من الدراسات لتقييم مدى سميته على الثدييات ويستخدم في ذلك حيوانات التجارب المختلفة مثل الفئران rats, mice والأرانب والقطط وغيرها ولكن يعتبر الـ rat مقياس جيد في مثل هذه الدراسات حيث يتم تتبع ميتابوليزم المبيد داخل جسم الحيوان والأماكن التى يتخزن فيها ونمط خروج هذا المركب من الجسم مع البول والبراز وغيره وماهى النواتج الميتابوليزمية التى يتحول إليها ويخرج على صورتها مع البول وبذلك نحصل على صورة كاملة عن سمية وميتابوليزم وإخراج المبيد في الحيوان، ويتم تقرير إستخدام المبيد أو تطبيقه حقليا إذا ثبت أنه على درجة من الأمان للإنسان وذلك نتيجة للدراسات التى أجريت على الثدييات.

وعندما نشرع في إستخدام هذا المبيد الجديد حقليا لابد من تقييم الضرر الذي قد يحدث للقائمين بعملية التطبيق الحقلي.

وعلى ذلك فإن التقييم الذي يجرى على القائمين بتطبيق المبيدات الجديدة حقليا له غرضان هما:

الأول: وضع الأشخاص الذين يتعرضون لتلك المبيدات تحت الملاحظة والاشراف.

الثاني: الحصول على معلومات تطبيقية لتأثير تلك المبيدات على الإنسان دون الإعتماد على نتائج الدراسات المعملية على حيوانات التجارب وهذه المعلومات التطبيقية تفيدنا بعد ذلك في تعميم إستخدام هذه المبيدات.

وطـرق الـتقييم التى تتبع في الحقل لمعرفة الأضرار التى قد تسببها المـبيدات تعـتمد بشكل كبير على نوع المبيد موضوع الدراسة ، فعلى سبيل المـثال في حالة المبيدات الفوسفورية العضوية والكرباماتية يتم تقدير نشاط أنزيم cholinesterase (ChE) في الدم بإستخدام طريقة Ellman وهذه الطـريقة تحتاج إلى وجود مختبر صغير في الحقل وهذا يمكن توفيره خاصة فـي حالـة دراسة مبيدات على درجة عالية من الخطورة، ولكن هناك طرق أخـرى أسـرع وأسـهل في تنفيذها ويمكن تطبيقها في الحقل وتعطى فكرة واضـحة عن تأثير المبيد على هذا الأنزيم ولكنها أقل دقة، ومن هذه الطرق ما يلي:

أ- طريقة تغير اللون Colorimetric changes in test papers

وهـذه الطـريقة تعـتمد على أخذ عينات دم من الأشخاص القائمين بعملية تطبيق المبيد، ثم نجري عملية فصل البلازما عن كرات الدم الحمراء، ثـم تؤخـذ البلازما للتقدير حيث يتم وضع نقطة من بلازما الدم على ورقة إختـبار معينة سبق معاملتها كيماويا لكي تتفاعل مع الأنزيم ويتغير لون هذه الورقة تبعا لنشاط الأنزيم.

ب- طريقة إستخدام مقياس الألوان Colorimetric tintometer

وهذه الطريقة أسهل لأنها لا تحتاج إلى فصل البلازما عن كرات الدم الحمـراء ولكـن يسـتخدم فيهـا الدم مباشرة ويقدر نشاط الأنزيم بإستخدام مجموعة من المحاليل المجهزة لهذا الغرض في صورة commercial kit

جـ- تقدير النواتج الميتابوليزمية في عينات البول:

إلى جـانب تقديـر نشاط أنزيم كولين إستيريز كدلالة على التعرض لمـثل هـذه المـبيدات يمكـن أيضـا أخذ عينات من البول وتقدير النواتج الميـتابوليزمية الخاصة بالمبيد المختبر لأن نواتج تحلل المبيد تدل على المبيد الأصلي وذلك بالإعتماد على المعلومات السابقة عن ميتابوليزم تلك المبيدات فـي حيوانـات التجارب، فمثلا وجود مشتق الـ *p*-nitrophenol يدل على

التعرض لمبيد parathion، وكذلك وجود أحد مشتقات حمض الكريزانثيميك chrysanthemic acid deriv. يـدل عـلى الـتعرض للمبيد البيرثرويدي المصـاحب لهـذا الحـامض ، كمـا أن وجـود أحـد الكحـولات التالية: pyrethrolone, cinerolone, or jasmolone يـدل عـلى الـتعرض للبيرثرينات وهكذا.

وفي حالـة تقدير النواتج الميتابوليزمية تجمع عينات البول في الحقل عـلى فـترات مختـلفة مـن التعرض ولمدة ٤٨ ساعة وترسل إلى معامل متخصصـة فـي مجال تقدير متبقيات المبيدات ويتم إيجاد العلاقة بين جرعة المـبيد التي تعرض لها الشخص وتركيز النواتج الميتابوليزمية في البول أو بيـن زمن التعرض للمبيد وإستمرار خروج النواتج الميتابوليزمية مع البول، ولكـي نقـوم بعمـل تقييم لمدى تعرض الإنسان للمبيدات في الحقل لابد من توافـر فـريق مـن الباحـثين المتخصصـين في هذا المجال ونطلق عليهم Exposure Monitoring Group وهذه المجموعة لها وظائف متعددة تغطي جميع الدراسات المطلوبة في هذا المجال.

١٠-٥-١- كيفية تقييم التعرض للمبيدات

تـم تقييـم تعـرض بعض العمال لبعض المبيدات البيرثرويدية أثناء القيـام بعمـليات الـرش للتأكد من عدم وجود تأثيرات ضارة عليهم وكانت خطوات لتقييم على النحو التالي:

أ- تم قياس التعرض للمبيد عن طريق الجلد:

وقد تم ذلك بوضع قطع من ورق الألومنيوم أو نوع معين من الشاش surgical gauze عـلى أجـزاء الجلد المعرضة لسقوط المبيد عليها أثناء الـرش، ثـم جمعت تلك الطبقات من ورق الألومنيوم أو الشاش بعد الرش لتقدير المتبقي من المبيد عليها كدلالة على تعرض الجلد لهذه الكميات.

ب- قياس التعرض عن طريق الجهاز التنفسي أو الإستنشاق:

وذلـــك بإستخدام جهاز يسمى personal air sampler لتقدير كمية المبيد التى قد تدخل مع الهواء الذي يستنشقه الشخص أثناء عملية الرش.

جـــ- تقدير النواتج الميتابوليزمية في عينات البول:

أخـــذت عينات من البول على فترات زمنية مختلفة لمدة ٤٨ ساعة وتـــم تقديـــر الـــنواتج الميـــتابوليزمية فيهـــا بإســـتخدام أجهـــزة التحـــليل الكروماتوجرافي الدقيقة.

د- إجراء فحص طبى شامل على الجهاز العصبي للأشخاص القائمين بالرش:

وقـــد تم إجراء هذا الفحص الطبى الشامل على العمال قبل الرش ثم بعـــد الـــرش وذلـــك لعمل مقارنة صحيحة والتأكد من أن أي تأثيرات تظهر تكون راجعة إلى المبيد.

هـــ- عمل إختبارات بيوكيماوية على الدم:

تـــم عمـــل العديـــد مـــن تلك الإختبارات مثل قياس عدد كرات الدم الحمراء والبيضاء ونسبة الهيموجلوبين وغيرها.

و- قياس التوصيل العصبي ـ العضلي Neuro-muscular function

وتـــم ذلك عن طريق إختبار سرعة توصيل الإشارة العصبية وبناءا عـــلى هذه النتائج أمكن تحديد إمكانية إستخدام المبيدات المختبرة حقليا ومدى الأمان بالنسبة للأشخاص القائمين بعمليات التطبيق المختلفة.

١٠-٦- التعرض للشوائب الموجودة ضمن تجهيزات المبيدات
Field exposure of impurities in pesticide formulation

بـــدأ في الآونة الأخيرة إهتمام علماء كيمياء المبيدات وعلماء السمية بالشـــوائب impurities الموجودة ضمن تخليق المبيدات حيث وجد أن هذه الشـــوائب لهـــا مدلولات توكسيكولوجية كثيرة ولكي نوضح ذلك وجد العلماء عـــلى سبيل المثال أنه عند تخليق مبيد parathion فإن الناتج النهائي بعد

التحضير يحتوي على نواتج ثانوية أخري by-products بالإضافة إلى الباراثيون وأهم هذه النواتج الثانوية هي المشتق الأكسيجيني paraoxon والمشابه phosphorothiolate وقد إتضح أن هذه النواتج والتي تعتبر مجرد شوائب impurities بالنسبة للباراثيون لهما سمية حادة أعلى من الباراثيون نفسه على الـ rat، وقد وجد أيضا أن مبيد الباراثيون المحضر في مصانع مختلفة أو المنتج من شركات مختلفة يحتوى على شوائب تختلف بإختلاف الشركة المصنعة أو المنتجة بمعنى أن الـ technical products لمبيد الباراثيون يحتوى على أنواع ونسب مختلفة من الشوائب تختلف بإختلاف الشركة المنتجة، والخطورة في ذلك أن هذه الشوائب لها درجات مختلفة من السمية على الإنسان تفوق في بعض الأحيان سمية الباراثيون نفسه.

والأضرار التى تحدث نتيجة التعرض للشوائب الموجودة ضمن تجهيز المادة الفعالة للمبيد وعند تطبيقها حقليا وكذلك عند التعرض لمتبقياتها لا يمكن إهمالها لأننا إذا كنا نعرف المسار الميتابوليزمى للمادة الفعالة فإن المسار الميتابوليزمى للشوائب يظل غير معروف وبالتالي قد تتخزن بعض هذه الشوائب في الجسم أو قد ترتبط في مكان حيوي ما وهكذا لأننا لا ندري عنها أي معلومات مسبقة بخصوص تحطمها في البيئة أو في النظم الحيوية وبذلك قد يكون لها تأثير سام جدا وأشد حتى من المادة الفعالة نفسها.

وهناك بعض الآراء تقول أنه طالما أن الدراسات التى تجرى لمعرفة مدى سمية مبيد ما على الكائنات الحية المختلفة تجرى على المبيد المنتج من شركة معينة كما هو أي على المادة الفعالة وما يصاحبها من نواتج ثانوية أخرى أثناء التصنيع فإن النتائج التى نحصل عليها تتضمن أيضا تأثير الشوائب ولكن الإعتراض هنا أنه معنى ذلك أننا نجد أن سمية المبيد الواحد

على كائنات حية معينة تختلف من شركة منتجة لأخرى لأنه كما أوضحنا أن الشوائب الموجودة مع المبيد الواحد تختلف من منتج لآخر.

١٠-٦-١- مصادر الشوائب في تجهيزات المبيدات
Sources of impurities

يوجد مصادر عديدة للشوائب التى قد توجد مع المادة الفعالة للمبيدات منها مصادر رئيسية وأخرى ثانوية.

المصادر الرئيسية للشوائب فى تجهيزات المبيدات:

أ- المواد التى نبدأ بها عملية التخليق Starting materials

قد تحتوى هذه المواد نفسها على شوائب، فمثلا الأمينات التى تستخدم فـي تخـليق أملاح الألكيل أمين لمركبات phenoxyalkane carboxylic acids قد تحتوى على شوائب من الـ N-nitroso alkylamines

ب- تقنية أو تكنولوجيا التصنيع Manufacturing technology

وهـذه التقنية قد تتضمن تفاعلات كيماوية تؤدي إلى وجود منتجات ثانوية by-products مع الناتج الرئيسي technical product، وتوجد أمثلة عديدة على ذلك منها:

- تكويـن شـوائب s-alkyl isomers أثـناء تخـليق مـبيدات الـ organophosphorus thioates and dithioates
- تكويـن شـوائب ethylene thiourea (ETU) أثناء تخليق مبيدات الـ ethylene -*bis*- dithiocarbamates
- تكوين شوائب N-nitroso alkylamines أثناء تخليق مركبات الأعشاب dinitroanilines مثل مبيدات trifluralin, isopropalin, benfluralin
- تكويـن شـوائب polychlorinated dioxines & polychlorinated furans أثناء تخليق مبيدات الـ PCP , 2,4,5-T , hexachlorophene

المصادر الثانوية للشوائب في تجهيزات المبيدات:

أ- عمليات التجهيز Formulation

قد يؤدي تجهيز بعض المواد الفعالة بطريقة غير مناسبة إلى حدوث عملية isomerization أي تكوين مشابهات كما هو الحال بالنسبة لبعض المركبات الفوسفورية التي تحتوي على كبريت organophosphorus thioates and dithioates، أو قد يؤدي التجهيز الغير مناسب للمواد الفعالة إلى تكوين نواتج محبة للذوبان في الماء مما يؤدي إلى تغيير الخصائص الإبادية للمادة الفعالة.

ب- عمليات التخزين Storage

إن عمليات التخزين الغير مناسب للمبيدات مثل التخزين على درجات حرارة عالية أو منخفضة أو تخزين المبيدات في عبوات معدنية يمكن أن يؤدي إلى حدوث تغيرات كيماوية للمادة الفعالة.

جـ- عمليات خلط المبيدات Mixing of pesticides

ليست كل المبيدات تصلح للخلط مع مبيدات أخرى وقد أدت عمليات خلط المبيدات بطريقة غير مناسبة إلى ظهور نواتج جديدة مع خلائط المبيدات مثل تكوين الـ ETU عند الخلط مع مبيدات الـ ethylene dithiocarbamate

١٠-٦-٢- الأهمية التوكسيكولوجية لشوائب المبيدات:

بدأت المنظمات العالمية مثل الـ FAO, WHO تطالب مصانع تخليق المبيدات بإنتاج مبيدات على درجة عالية من النقاوة أي تطلب منها أن تحقق ما يسمى بـ maximum possible purity وبدأت هذه الهيئات العالمية بتحفيز الباحثين عن طريق تمويلهم بالمشاريع للتعرف على الشوائب المختلفة للمبيدات وتقديرها كميا وعمل دراسات توكسيكولوجية لها.

وأصـــبح مـــن الأهميـــة بمكان أن توضع مواصفات قياسية عالمية لمنتجات المبيدات تشمل نوعية الشوائب الموجودة مع المواد الفعالة للمبيدات وكذلك نسبة تلك الشوائب في منتجات المبيدات المختلفة.

وغالـــبا تـــتراوح النسبة المئوية لنقاوة معظم المواد الفعالة للمبيدات technical materials بين ٩٠-١٠٠ % ولذلك يجب أن نهتم جيدا بدراسة السمية التى قد ترجع إلى تلك الشوائب التى تصل إلى ١٠ % وتأثيرها على الصحة العامة.

ومن الأمثلة العامة للشوائب التى توجد في مجاميع المبيدات المختلفة:

في حالة المبيدات الفوسفورية العضوية:

تعتـــبر مركبات *S*-alkyl isomers من أهم الشوائب التي توجد مع المبيدات الفوسفورية من مجموعة Thio & Dithiophosphoric acid triesters فمـــثلا يوجـــد الـــ fenitrothion - *S*-methyl isomer بنسبة تتراوح بين 0.5-1.50 % ضمن تخليق مبيد الـــ fenitrothion ، كما يوجد هذا المركب أيضـــا مـــع الـــ fenitrothion إذا تم تخزينه لفترة طويلة تحت ظروف غير مناسبة وتعرضه للأشعة الفوق بنفسجية.

وبالنســـبة لسمية الـــ fenitrothion - *S*-methyl isomer فهو أكثر تثـــبيطا لأنـــزيم الأسيتايل كولين إستيريز بحوالى ٢-٣ مرات بالمقارنة بمبيد الـــ fenitrothion نفسه.

كذلك يتكون الـــ *iso*-malathion أثناء تخليق مبيد الملاثيون وكذلك أثـــناء تخزيـــنه بطـــريقة غير مناسبة مثل تخزينه على درجة حرارة أو رطوبـــة غيـــر مناسبة أو وضعه في عبوات غير مناسبة، وقد حدثت حالات تســـمم حادة بعد قيام بعض المزارعين في الباكستان برش أحد تجهيزات مبيد

الملاثيـــون، وبعـــد عمل تحليل كيماوى لتجهيزة المبيد وجد أنه يحتوى على نســبة عالية من الــ *iso*-malathion وبعدها تم تحديد النسبة المسموح بها للأيــزوملاثيون بحيــث لا تــزيد عــن % 1.8 (وزن/وزن) ضمن مبيد الملاثيون.

في حالة مركبات الــ phenoxy acids

وجـــد أن مـــبيد 2,4,5-T يحـــتوى عـــلى العديـــد مـــن الــــ chlorinated dioxins الشـــديدة السمية على الثدييات أثناء تحضيره كيماويا ومن أهم هذه الشوائب مركب 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin (TCDD)

وفى أغلب الدول لا يسمح بإستخدام الــ2,4,5-T إلا إذا كان تركيز الــ TCDD لا يزيد عن 0.1 mg/kg

في حالة مركب Pentachlorophenol (PCP)

يحتوى مبيد PCP أثناء عمليات تخليقه وتجهيزه على العديد من الشوائب من أهمها ما يلي:

مشتقات سداسية وسباعية الكلور Hexa & heptachloro compounds

مستقات رباعية الكلور 2,3,7,8-Tetrachloro dibenzo dioxin (TCDD)

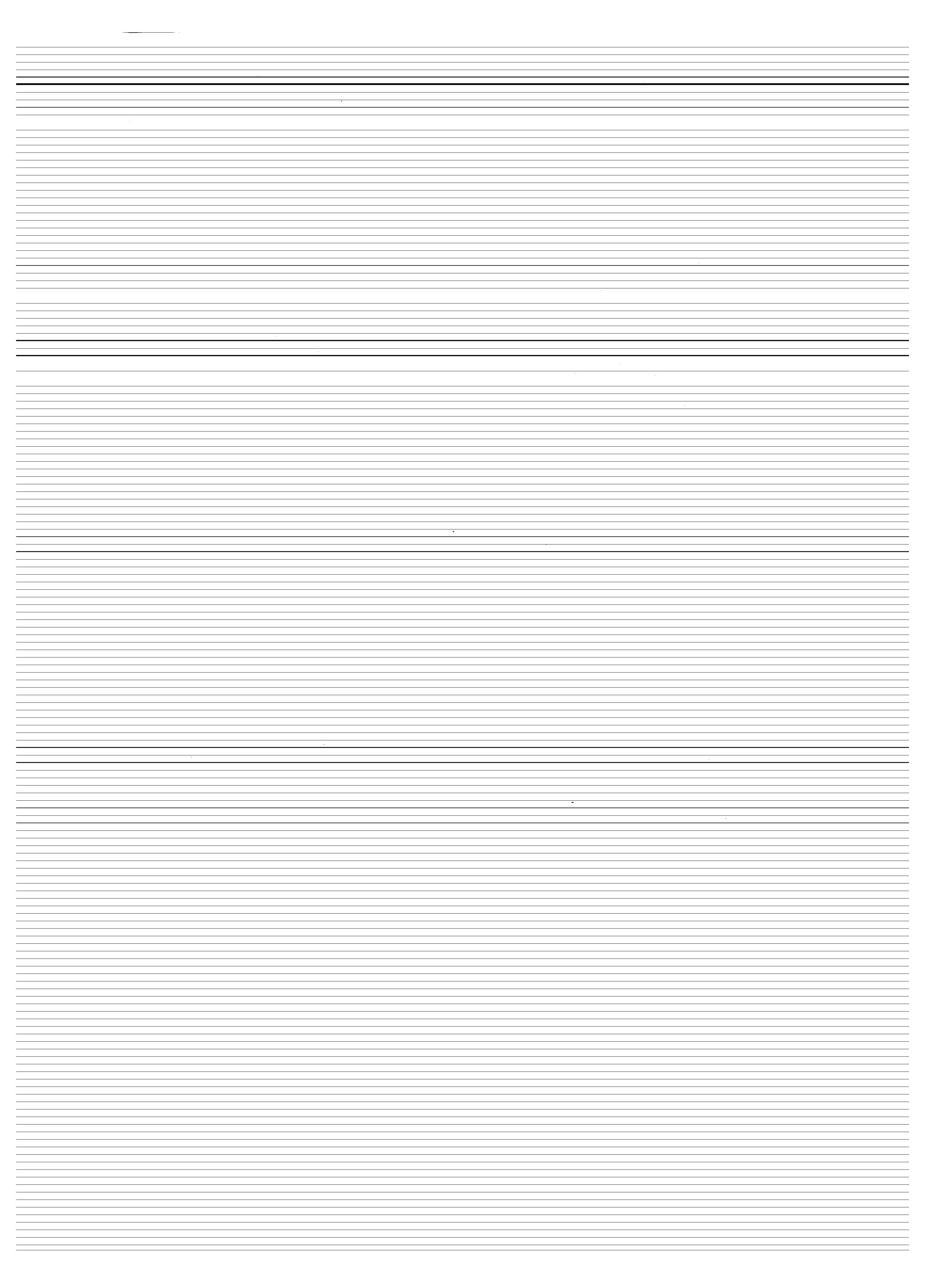
وهذه الشوائب لها سمية عالية جدا على الثدييات تتفوق حتى علي مبيد PCP



الباب الحادى عشر

التعرض المزمن للمبيدات

Chronic exposure to pesticides



الباب الحادي عشر

التعرض المزمن للمبيدات

Chronic exposure to pesticides

١١-١- مقدمة

ينـتج عـن الـتعرض المزمن للمواد السامة بصفة عامة العديد من الـتأثيرات المختـلفة مثل ظهور البؤر السرطانية في الكبد والكلى والرئتين والمـخ وغيرها، كما تؤدي أيضا إلى حدوث تشوهات في الأجنة وخاصة إذا كـان الـتعرض فـي الوقت الحرج وهو مرحلة تكوين الأعضاء، كما تؤدي بعض المواد الكيماوية إلى ظهور طفرات في الخلية وسوف نقوم باستعراض بعض هذه التأثيرات وخاصة بعد التعرض للمبيدات.

١١-٢- التأثيرات السرطـانية Carcinogenic effects

يعـرف السرطان cancerعلى أنه النمو الغير متحكم فيه لمجموعة من خلايا الجسم حيث تفقد تلك الخلايا قدرتها على التمييز الوظيفي وتبدأ في الـتكاثر بـدون تمييز وبمعدل سريع، وتحدث نموات ثانوية في أماكن أخرى فـي الجسـم تنتشـر بواسطة تيار الدم أو مع السوائل الليمفاوية، وهذه الكتل الخـلوية الـنامية تتداخل مع الوظيفة الحيوية للأعضاء الموجودة بها أو أنها تفقـد مصـدر الدم اللازم لها ويحدث لها تليف necrotic وبذلك تتحطم تلك الخلايـا، وتحطيم الخلايا قد يؤدى إلى نزيف دموي ويحدث فشل في وظيفة العضو المصاب.

ويقسـم السـرطان على حسب العضو المتأثر بالمرض ويطلق على نوع السرطان نفس إسم العضو المصاب.

ومـــع أن السرطان يظهر أساسا مع تقدم العمر أي في كبار السن في كـل مــن الذكور والإناث بدرجة عالية لأن مراحل تطوره تأخذ فترة طويلة نســبيا نجــد أن أنـــواع معينة من السرطان مثل سرطان الدم leukaemia يظهر على المريض في أي سن وعند أي عمر فهو يمكن أن يظهر حتى في الأطفـــال، وتوضـــح الــتجارب العملية أن التعرض للمواد المسببة للسرطان تحـــتاج إلى إســـتمرارية لفترة طويلة من الوقت حتى يحدث تغيرات لأنسجة الكـــائن الحـــي المتعرض لهذه المواد وتسمى بالتغيرات ما قبل ــ سرطانية pre-cancerous changes وذلـــك قبل أن تبدأ ظهور الأعراض بوضوح، أي أن الســـرطان يحـــتاج إلى فترة تحفيز induction period وعلى سبيل المثال أوضحت الملاحظات الدقيقة لحدوث سرطان في الإنسان بعد التعرض لعوامل بيئية معينة أن فترة التحفيز اللازمة قد تصل إلى عدة سنوات.

وقد إتفق العلماء على أنه توجد علاقة وثيقة بين وجود عوامل محددة غالـــبا تكـــون عوامـــل بيئية وبين ظهور أمراض السرطان، وتختلف نسبة حدوث السرطان لعضو معين من أعضاء الجسم بإختلاف المكان الذي يعيش فيـــه الإنســـان أي بإختلاف المناطق الجغرافية فنجد أن سرطان المعدة مثلا يظهـــر بنســـبة عاليـــة جدا في دول الشرق الأقصى Far east وخاصة في اليابان وتقل نسبة الإصابة بهذا النوع من السرطان كلما بعدنا عن هذا المكان حيث يقل مثلا في أمريكا، وحتى في داخل البلد الواحد نجد أن نسبة الإصابة بسرطان عضو معين يختلف في المناطق الريفية عن المناطق الحضرية.

ومن ناحية أخرى نجد مثلا أن سرطان الكبد غير منتشر في إنجلترا مثل إنتشار سرطان القولون بينما نجد أن سرطان الكبد منتشر جدا في أفريقيا ويـــرجع السبب في ذلك إلى إختلاف نوعية الغذاء وإختلاف العادات الغذائية بيـــن هذه البلدان حيث نجد أن الأفارقة يأكلون أنواع من المكسرات أو النقل nuts والـــتي قـــد تحـــتوي عـــلى آثـــار من المادة المسرطنة المعروفة بـــ

aflatoxin مما يساعد على ظهور سرطان الكبد، كما نجد أن سرطان الثدي breast cancer منتشر في الدول الغربية وأجزاء من أمريكا الشمالية بينما نجد أن سرطان الرئة منتشر جدا في بريطانيا واسكتلندا وكذلك في أمريكا وأوروبا الشمالية واستراليا.

كما توجد علاقة وثيقة بين الإصابة بالسرطان وبين نوع العمل الذي يقوم به الشخص المصاب فمثلا إذا كان الشخص يتعرض لمادة كيماوية معينة وبصفة متكررة ولفترة طويلة وكانت هذه المادة مسببة للسرطان فإنه سوف يظهر عليه أعراض السرطان بوضوح، ويستعرض جدول (١١-١) علاقة السرطان بنوع العمل الذي يقوم به الشخص المصاب:

جدول (١١-١): العلاقة بين السرطان ونوع العمل

Table(11-1): Occupational cancer

Cancer sites	Related occupations	Carcinogenic agents
Skin	Lathe and machine tool operators Tar and pitch workers Outdoor workers	Aromatic hydrocarbons Ultraviolet radiation
Lungs	Gas house workers Foundry workers Chemical workers Asbestos workers Nickle and chromium workers Uranium miners Haematite miners	Aromatic hydrocarbons Chloromethyl methyl ether Arsenic Asbestos, especially crocidolite Nickle, chromium fumes Radon Iron oxide
Nasal sinuses	Hardwood workers Leather workers Chromium and nickle refiners	Hardwood dust Leather dust Chromium and nickle fumes
Bladder	Tar and pitch workers Gas house workers Dye manufacturers Rubber workers Leather and shoe workers	Aromatic hydrocarbons Coal tar derivatives
Liver	Workers in plastics industry Tanners Smelters	Vinyl chloride Arsenic

وفيما يلي أمثلة لبعض أنواع السرطان ومسببات ظهورها:

أ- سرطان الرئة Lung cancer

يسـبب هـذا النوع من السرطان وفيات تصل إلى حوالي ٦ % من مجموع الوفيات في إنجلترا، وقد وجد أن نسبة الإصابة بسرطان الرئة يكون فـي المدن أعلى منه في المناطق الريفية، وبصفة عامة فهو مرتفع في المدن الصناعية بسبب تلوث الهواء بنواتج عمليات إحتراق الفحم والوقود والأدخنة الصـادرة عـن المصـانع، وقد وجد أيضا أن نسبة الإصابة بسرطان الرئة مـرتفعة بيـن الأشـخاص المدخـنين وذلك بسبب القطران الذي يخرج من السجاير وهذا القطران tar يحتوى على مواد مسرطنة.

ب- سرطان عنق الرحم Cancer of the cervix

وهذا النوع من السرطان يظهر في بعض النساء وهنا نجد أن الخلية تـبدأ عليها كل مظاهر الخلية السرطانية ماعدا النمو الزائد أو غزو الأنسجة الأخـرى وتسمى هذه المرحلة بمرحلة عدم الغزو أو مرحلة ما قبل السرطان وتسـمى هـذه الحالة بـ *carcinoma-in-situ* أي أن الخلية السرطانية في مكـان وموقـع محـدد وليـس مـن الضـروري أن تـتحول كـل الـ *carcinoma-in-situ* إلى ورم خـبيث ولكن نسبة منها هي التى تتحول إلى سرطان وتحتاج لفترة طويلة قد تصل إلى سنوات عديدة لحدوث هذا التحول، وعـند إكتشـاف الـ *carcinoma-in-situ* يمكن تحطيمها قبل أن تنتشر وتـتحول إلى ورم خـبيث malignancy، وقـد يرجع ظهور هذا النوع من السـرطان في النساء إلى المعاشرة الجنسية مع رجال كثيرون غير أزواجهم حيـث توجـد فيروسـات لـبعض الأمـراض الجلدية والتي تسمى القوباء herpes viruses يمكـن أن تنتقل من الرجال إلى النساء أثناء الجماع وقد تكـون هذه الفيروسات مشجعة لظهور هذه الحالات من السرطان لأن تحليل العيـنات المـأخوذة مـن رحم النساء المصابة بهذا النوع من السرطان أثبت

وجـــود هـــذه الفيروسات بينما في حالة العينات المأخوذة من رحم السيدات الغيـــر مصـــابة بهذا السرطان لم يوجد بها هذا الفيروس، ومما قد يقوى هذا الإحـــتمال هـــو إرتفـــاع نسبة الإصابة بسرطان الرحم بين النساء العاهرات اللاتي يمارسن الجنس مع أي رجل بالمقارنة بالنساء العفيفات.

جـ- سرطان المعدة Stomach cancer

وجـــد أن بعـــض المعادن مثل الزنك والكروم والنحاس لها تأثيرات ســرطانية عـــلى المعـــدة وتصل هذه المعادن إلى الإنسان عن طريق أكل الخضروات والمحاصيل المنزرعة في أراضى غنية بهذه المعادن، كما وجد أن نســبة الوفيـــات بســـبب ســـرطان المعـــدة عـــالي جـــدا فـــي كل من Argentina, Chile, Costa Rica مقارنة بدول أمريكا الجنوبية الأخرى حيث وجد على سبيل المثال في شيلى أن الخضروات والمحاصيل الزراعية تحـــتوى على nitrates وذلك بسبب إستخدام الأسمدة النتروجينية بكميات كـــبيرة، كمـــا أن ميـــاه الشرب أيضا ملوثة بهذه الأسمدة وعند تناول كميات كـــبيرة مـــن هـــذه المواد الغذائية الملوثة بالنتروجين الغير عضوي فإنها قد تـــتحول فـــي المعـــدة حيـــث الوســـط الحامضـــي إلى مركبات النيتروزو N-nitroso compounds وهذه المواد معروف أنها تسبب السرطان.

وتشـــير الـــتحاليل أيضا إلى أن اللحوم المحفوظة والمعلبة والسجق تحـــتوي عـــلى نترات كمادة حافظة مما قد يسبب تكوين مركبات النيتروزو المسرطنة عند تناولها.

د- سرطان القولون Colon cancer

ينتشـــر هـــذا النوع من السرطان في الدول الغربية الصناعية مقارنة بـــالدول الفقيـــرة وقـــد يرجع ذلك إلى العادات الغذائية أيضا حيث أن الدول الفقيـــرة يحـــتوي غذائها الفقير على ألياف وهى تعمل كمادة مالئة للمعدة كما

أنهـا تعمـل مصيدة trap للماء داخل المعدة وبالتالي تقلل من الفترة اللازمة لمرور الغذاء خلال الجهاز الهضمي وخروجه من الجسم في صورة فضلات أي أن المـواد الغذائيـة لا تمكث فترة طويلة في المعدة حيث يتخلص الجسم منـها وبسـرعة ولذلك حتى إذا تكونت المواد المسرطنة تخرج مع الألياف أثـناء التبرز، أما في الدول الغنية نجد أن نوعية غذائهم تختلف فهي تحتوي عـلى نسـبة قليـلة من الألياف ولذلك تكون الفترة اللازم مرورها من بداية التغذية وحتى التبرز طويلة وذلك يسمح بتراكم بعض نواتج التحطم البكتيري فـي الجهـاز الهضـمي والتي قد تكون مركبات مسرطنة كما أن ميتابوليزم المواد النتروجينية والتي قد تكون موجودة ضمن الغذاء كمادة حافظة خاصة فـي الـلحوم يؤدي إلى تكوين nitrosamines وهذه المركبات لها دور كبير في ظهور هذا النوع من السرطان.

١١-٢-١ - تكوين السرطان Carcinogenesis

عمـلية نمـو الخلايـا محكومة بجزيئات DNA الموجودة في النواة، ويشـكل DNA الكروموسـومات التى تحمل الشفرة الوراثية وأي تدخل في تـركيب DNA قـد يؤدي إلى ظهور طفرات مما يجعل الخلية مفتوحة أكثر لأي تأثيـرات تحطم التحكم في نموها ومثل هذه الطفرات قد تكون سرطانية في طبيعتها أو تؤدي إلى ظهور سرطانات.

وتوجـد مرحلـتين أساسيتين لتكوين الخلايا السرطانية على مستوى الخـلية وهمـا مرحلة التمهيد لحدوث خلية سرطانية initiation ومرحلة التحفيز لظهور الخلايا السرطانية promotion، وبعض المواد الموجودة في البيـئة environmental agents قـد تعمل كمواد بادئة أو ممهدة لحدوث السـرطان وتسـمى initiators وبعضها قد يعمل كمواد محفزة لظهور الخلايا السرطانية وتسمى promoters وبعضها يؤدي التمهيد والتحفيز معا،

وهكـــذا بعد أن تتم مرحلة التمهيد لحدوث الخلية السرطانية فإنها تصبح مهيأة لكـــي تتحول إلى خلية سرطانية بمجرد تأثير أي مادة محفزة وتتحول مباشرة بعــد ذلـــك إلى خـــلية غير متحكم في نموها وتغزو الأنسجة المحيطة بها أو المجـــاورة لهـــا وحـــتى الأنســـجة البعيدة يمكن أن تصل إليها مع تيار الدم والليمف مسببة إنتشار للخلايا السرطانية.

١١-٢-٢- المواد المسببة للسرطان Carcinogens

تنقسم المواد المسببة للسرطان إلى ثلاثة: مواد بيولوجية Biological agents ومواد فيزيقية Physical agents ومواد كيماوية Chemical agents

١١-٢-٢-١- المواد البيولوجية Biological agents

وهى تشـــمل الفيروسات viruses وقد تم إكتشاف دور الفيروسات فـــي ظهور السرطان منذ عام ١٩١١ حيث أنها تسببت في ظهور السرطان في بعض الطيور مثل الدجاج، ويوضح جدول (١١-٢) حالات سرطانية في بعض الحيوانات بسبب الفيروسات:

جدول (١١-٢) الفيروسات المسببة للسرطان فى الحيوان

Table (11-2): Animal tumors caused by viruses.

Animal	Tumor
Chicken	Sarcoma, leukaemia, lymphoma
Mice	Mammary cancer, leukaemia
Cats	Lymphosarcoma, leukaemia
Frogs	Renal cancer
Monkeys	Lymphoid tumors

تعتـــبر فيروسات herpes viruses وهى فيروسات تسبب أمراض جــلدية تســمى القوباء من أهم الفيروسات المسببة لحدوث حالات السرطان المذكورة في الجدول السابق، وإذا كان من الممكن إثبات أن هذه الفيروسات هــي المسببة للسرطان في الحيوان بإجراء التجارب العملية فإنه من الصعب أن نؤكــد الدور الذي تقوم به تلك الفيروسات في حدوث سرطان في الإنسان ولكــن يمكننا بطريقة غير مباشرة إثبات ذلك عن طريق ربط وجود مثل هذه الفيروســات في الخلايا المصابة بالسرطان وعدم وجودها في الخلايا العادية، وإذا وجــدت هــذه الفيروسات في الخلايا السرطانية يدل ذلك على أن هذه الفيروسات مصاحبة لحدوث هذا النوع من السرطان أي أنها passengers، وقــد وجــد أن herpes virus مرتــبط مــع ظهــور حــالات الــــ human lymphoma، وعــند عزل هذا الفيروس وتحضينه خارج الجسم مع مزرعة من الخلايا الليمفاوية البشرية السليمة وجد أن هذا الفيروس يغير في هــذه الخلايــا حــتى أصبحت سرطانية، ومن ناحية أخرى وجدت كمية من الأجســام المضــادة لهــذا الفيروس في الأشخاص المصابين بهذا النوع من السرطان.

١١-٢-٢-٢- المواد الفيزيقية Physical agents

يعتــبر الإشعاع radiation من أهم هذه المواد على الإطلاق حيث ثــبت أنه يسبب السرطان في الإنسان والحيوان، والإشعاع يؤدي إلى ظهور طفــرات mutations في الخلايا وذلك يعني أنه يؤثر على الــDNA في الخلية، وتعتبر أشعة جاما من أخطر هذه الإشعاعات لأن سرعتها عالية جدا كما أن قدرتها على إختراق الخلايا عالي جدا، كما أن أشعة أكس x-rays أيضا لها تأثير سرطاني على الخلايا.

وتختلف الأنسجة والأعضاء عن بعضها في حساسيتها للإشعاع ومدى تأثرها به، وتعتبر الخلايا النشطة في النمو مثل خلايا الدم من أكثر الخلايا حساسية للإشعاع حيث يسبب الإشعاع سرطان لخلايا الدم يسمى leukaemia ، كما أن الإشعاع يسبب سرطان لبعض أعضاء الجسم المختلفة مثل سرطان الثدي والغدة الدرقية والرئة وسرطان الجهاز الهضمي.

وكما أن نوع الإشعاع مهم جدا في حدوث التأثير السرطاني فإن كمية الإشعاع تعتبر أيضا مهمة جدا ومحددة للتأثير السرطاني أي أنه يعتمد على جرعة الإشعاع التى يتعرض لها المصاب، وترجع خطورة الإشعاع إلى أنه تراكمي أي أن تأثير الإشعاع السرطاني يمكن أن يظهر حتى على الشخص الذي يتعرض لجرعات قليلة جدا من الإشعاع ولكن بصفة متكررة. وقد أوضحت الدراسات التى أجريت على ضحايا إنفجار القنبلة الذرية في اليابان زيادة نسبة المصابين بسرطان الدم.

كما وجد أن الأشعة الفوق بنفسجية Ultraviolet light تسبب سرطان الجلد وخاصة الأشعة ذات الموجات القصيرة لأن طاقتها تكون عالية.

١١-٢-٢-٣- المواد الكيماوية Chemical agents

تختلف قدرة المواد الكيماوية عن بعضها في إحداث السرطان، وهذه المواد الكيماوية قد تعمل كمواد ممهدة initiators أو تعمل كمواد محفزة promoters أو قد تعمل الإثنين معا.

وتنقسم المواد الكيماوية المسببة للسرطان إلى:

أ- مواد غير عضوية Inorganic chemicals

من أهم المواد الغير عضوية التى تسبب السرطان هو الـ asbestos وهو يتكون من عدة معادن منها الحديد والماغنسيوم والمنجنيز والكالسيوم والسيليكون، ويستخدم الإسبستوس كعازل للحرارة ومقاوم

للحرائق، وقد ثبت أنه مسبب لسرطان الرئة. ومن المواد الأخرى الغير عضوية والمسببة للسرطان أملاح كرومات الرصاص والكادميوم.

ب- مواد عضوية Organic chemicals

تعتبر المواد الكيماوية العضوية من أهم مسببات السرطان وهى تتفاعل مع الـ DNA والأنظمة الكيماوية المختلفة في الجسم، ومن أمثلة هذه المركبات:

aromatic amines, naphthyl amine, 4-amino biphenyl, benzene, benzidene, 4-nitro diphenyl, nitrosoamines, polychlorinated biphenyls vinyl chloride, chloromethyl ether.

ويجب أن تختبر كل المركبات الكيماوية الجديدة لنعرف مدى قابليتها لإحداث السرطان وذلك قبل أن تصل هذه المواد إلى الإنسان سواء كانت تلك المركبات الجديدة تستخدم في أغراض العلاج pharmaceuticals أو أنها تضاف إلى الأغذية food additives كمحسنات للطعم أو منكهات أو مواد ملونة أو مواد حافظة، وكذلك المبيدات الكيماوية يجب أن تختبر أولا على حيوانات التجارب لمعرفة هل لها تأثيرات سرطانية أم لا قبل أن يسمح لها بالإستخدام.

ويجب أن نعلم أنه ليس من الضروري أن تكون المواد الكيماوية التى تسبب سرطان لحيوانات التجارب لها نفس التأثير على الإنسان ولكننا نجرى هذه التجارب لأخذ الحذر والحيطة من المركبات التى تسبب سرطانا للحيوان لأنها تعطي مؤشرا لخطورتها ويجب التوقف عن إستخدامها.

ويوجد تقسيم آخر للمواد الكيماوية المسببة للسرطان على النحو التالي:

أ- مواد تتفاعل مع الحمض النووى فى الخلية بطريقة مباشرة ويطلق عليها DNA-reactive (Genotoxic) carcinogens

وهذه المواد قد تحتاج إلى تنشيط حتى تتفاعل مع الـ DNA ومن أمثلتها مادة nitrosamine، أو انها تتفاعل مع DNA بدون تنشيط ومن

أمثلتها alkylating agnts وهى المواد التى تعمل على إحلال مجموعة ألكيل محـل الهيدروجين الموجود فى بعض التركيبات الوراثية مسبباً خلل فى تلك التركيـبات، وأيضاً يمكن أن تكون هذه المواد المسرطنة مواد غير عضوية مثل الكروم والزئبق والكادميوم والاسبستوس.

ب- مواد لا تتفاعل مباشرة مع الحمض النووى DNA للخلية ويطلق عليها Epigenetic carcinogens

وهـذا الـنوع مـن المـواد الكيماوية يدخل في سلسلة متعاقبة من التغيرات بفعل تأثيرات بيولوجية أخرى داخل الكائن الحى تكون هي الأساس فـي حدوث السرطان وليس التفاعل المباشر مع الحمض النووى فى الخلية، وتنقسم هذه المواد إلى:

a- Promoter e.g., chlorinated hydrocarbons
b- Cytotoxic e.g., nitrilo triacetic acid
c- Hormone-modifying e.g., estrogen
d- Immunosuppressor e.g., purine analog
e- Solid state e.g., plastic

والمـواد المسـببة للسرطان أو ما نطلق عليها المواد المسرطنة هي نـوع مـن المـواد السـامة المتخصصـة في إحداث السرطان في الحيوان والإنسـان، وهـذه المـواد تتصرف داخل الجسم كما تتصرف المواد السامة الأخـرى فهـناك علاقـة بيـن تأثيرها وزيادة الجرعة كما أنها يحدث لها تحويـرات ميـتابوليزمية، والتأثيرات التى تنتج عن المواد السرطانية تختلف من حيوان لآخر وحتى داخل النوع الواحد من الحيوان تختلف من سلالة إلى أخرى كما أنها تختلف بإختلاف الجنس أيضا.

وتعـرف المواد الكيماوية المسببة للسرطان carcinogens بأنها تلك المـواد التى يمكنها أن تسبب أو تحدث أوراما خبيثة أو تسبب ما نطلق عليه neoplasms

وتوجد أربعة أعراض تعتبر دليل واضح على حدوث الأورام الخبيثة:

١- ظهور ورم في الحيوان المعامل بالمادة الكيماوية المختبرة مقارنة الكونترول.

٢- زيادة في حدوث الأورام الخبيثة tumor في الحيوان المختبر.

٣- نمو وإنتشار الأورام الخبيثة في الحيوان المختبر.

٤- تكاثر الأورام الخبيثة.

١١-٢-٣- ميكانيكية إحداث السرطان

Mode of action of chemical carcinogens

تتفاعل المواد المسرطنة مع مكونات عديدة في النسيج الخلوي وتسبب العديد من التأثيرات التى تمر خلال سلسلة معقدة من التفاعلات والتي تأخذ وقتا طويلا من بداية التعرض وحتى ظهور الأورام السرطانية.

وتنقسم عملية تكوين الأورام الخبيثة إلى مرحلتين:

المرحلة الأولى: وتسمى neoplastic conversion وفيها يحدث تحول الخلية العادية normal cell إلى خلية سرطانية neoplastic cell ويمكن توضيح تلك المرحلة بالمعادلات التالية:

$$\text{Chemical carcinogen} \xrightarrow{\text{metabolic activation}} \text{Ultimate carcinogen}$$

$$\text{Ultimate carcinogen} \xrightarrow{\text{+ DNA}} \text{Altered receptor}$$

ويمكن شرح هذه المرحلة في الخطوات التالية:

1- Biotransformation by host enzyme system:

يوجد في الجسم نظم أنزيمية عديدة تعمل على إزالة المواد السامة وإخراجها من الجسم، وقد تؤدي بعض التحولات الميتابوليزمية بواسطة هذه الأنزيمات أيضا إلى تنشيط المواد السامة التى يمكنها أن تسبب السرطان chemical carcinogen وتحولها إلى مادة مسرطنة نشطة

ultimate carcinogen ومـــن الجدير بالذكر هنا أن معظم النواتج الوسطية فـــي المركبات الصناعية لا تحتاج تنشيط لأنها سفاعل مع الـــ DNA مباشرة بدون تنشيط.

2- Interaction of the ultimate carcinogen with cellular constituents:

وهـــنا يـــتفاعل المـــركب السرطانى المنشط ultimate carcinogen مع مكونـــات الخـــلية مثل الـــ DNA بتكوين رابطة تعاونية وبذلك يحطم مادة الـــ DNA

3- Fixation of carcinogen damage:

وهـــنا تـــتكاثر الخلية التى حدث فيها إرتباط بين المركب السرطاني وبيـــن الـــــ DNA وينـــتج العديـــد مـــن الخلايـــا التى بها تغيرات طفرية altered cells

4- Multiplication of the altered cells:

وهنا تتكاثر الخلايا الطفرية وتزداد أعدادها.

المرحـــلة الثانية: وتسمى هذه المرحلة neoplastic development وفيها تـــتطور الخـــلية السرطانية وتتحول إلى ورم خبيث واضح وصريح، ويمكن توضيح تلك المرحلة بالمعادلات التالية:

$$\text{Altered receptor} \xrightarrow{\text{expression}} \text{Neoplastic cell}$$

$$\text{Neoplastic cell} \xrightarrow{\text{growth promotion}} \text{Differentiated neoplasm}$$

$$\text{Differentiated neoplasm} \xrightarrow{\text{progression}} \text{Undifferentiated cancer}$$

ويمكن شرح هذه المرحلة في الخطوات التالية:

1- Progressive growth to neoplasm formation (promotion).
2- Progression.

تحـدث تغيـرات مورفولوجيـة لبعض الأورام السرطانية ويتكون genotype جديـد نتيجة الأخطاء التى تحدث في تكاثر الـ DNA وحدوث تغيـرات كروموسومية، وذلك يدل على أن الهدف الرئيسي critical target لكـل المـواد الكيماويـة المسـرطنة هو DNA الخلية حيث يتفاعل المركب الكيمـاوي مـع هـذه المادة ويؤدى إلى حدوث تغيرات في الطراز الوراثي ويتكون طراز وراثي جديد.

١١-٢-٤- إختبارات السمية السرطانية للمبيدات
Carcinogenicity tests on pesticides

قـام المعهد القومي للسرطان National Cancer Institute (NCI) فـي أوائل الستينيات بإختبار العديد من المبيدات لمعرفة مدى قابليتها لإحداث السـرطان في الحيوانات المعملية، وقد أجريت بعد ذلك العديد من الدراسات فـي عـام ١٩٨٢ قـام بتجميعها العالمان Chambers & Yarbrough وأوضـحت تلك الدراسات أن بعض المبيدات تسبب السرطان في نوع معين من الحيوانات ولا تسببه في نوع آخر فمثلا هناك بعض المبيدات التى تسبب سـرطان في الفئران من النوع mice ولكنها لا تسبب أي تأثيرات سرطانية فـي الفـئران من النوع rats، وهناك مبيدات تسبب سرطان في الـ rats وليـس لهـا أي تأثيـر سـرطاني على الـ mice، وتوجد مبيدات تسبب سرطان لكلا النوعين من الفئران.

ويوضـح جـدول (١١-٣) المـبيدات التى أظهرت تأثير سرطاني على الـ mice ولكنها لم تظهر تأثير سرطاني على الـ rats:

ومعظـم المـبيدات المذكـورة مـن الـ chlorinated aromatic and endocyclic hydrocarbons ومعظـم تأثيراتها السرطانية تكون على الكبد وغالبا يحدث التأثير على كل من الذكور والإناث.

Table(11-3): Compounds with effects in mice.

Compound	Sex	Organ affected
Aldrin	Male	Liver
Captan	male & female	Duodenum
Chlordane	male & female	Liver
Chloramben	Female	Liver
Chlorobenzilate	male & female	Liver
p,p-DDE	male & female	Liver
Dieldrin	male	liver
Heptachlor	male & female	Liver
Perthane	Female	Liver
Toxaphene	male & female	liver thyroid tumors
Trifluralin	Female	Liver Lung Forestomach

ويوضـــح جدول (١١-٤) المبيدات التى تسبب neoplastic effects علـــى الــــ rats ولكنها لم تظهر هذا التأثير على الـــ mice بينما يوضح جدول (١١-٥) المبيدات التى تسبب سمية سرطانية لكلا النوعين من الفئران

Table(11-4): Compounds with effects in rats.

Compound	Sex	Organ affected
Azinophos-methyl	male	Thyroid tumor Pancreatic islet tumor
Parathion	male & female	Adrenal cortical tumors
Picloram	female	Neoplastic nodules of liver
Chlorothalonil	male & female	Kidney
Daminozide	female	Endomaterial & uterine tumors.

Table(11-5): Compounds with effects in rats & mice

Compound	Sex	Organ affected
Nitrofen	male & female mice female rats	Liver Pancreas
Sulfallate	female mice & rats male rats male mice	Mammary gland Forestomach Lung
Tetrachlorvinphos	male & female mice female rat	Liver Thyroid & adrenal gland

ويمكـــن أن نســـتنتج من تلك الدراسة أنه من الصعب أن نعرف أو نرســم علاقـــة بين التركيب الكيماوى المحدد لمبيد ما وبين إمكانية حدوث الســرطان حيــث أن هــناك العديد من العوامل الأخرى التى تتدخل في هذه العملية ولكن يمكن تحديد إتجاه أو ميل بعض المركبات لكي تسبب السرطان. ويجــدر الإشـــارة هنا إلى أن المبيدات التى لم تظهر أي تأثير سرطاني على كـــلا النوعين السابقين من الفئران لا يعنى أنها آمنة، فعلى سبيل المثال المبيد الفوســفوري dichlorvos لم يظهر أي تأثير سرطاني على الــ rats أو على الــــ mice مـــع أنـــه يحـــتوي فـــي تركيـــبه الكيماوى على مجموعة الـــ vinyl chloride والمعروفة بأنها مادة كيماوية مسرطنة.

$$CCl_2 = CH\text{-}O\text{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{P}\text{-}(OCH_3)_2$$

2,2-Dichlorovinyl dimethyl phosphate (Dichlorvos)

بيـــنما نجد أن المبيدين tetrachlorovinphos & sulfallate وهما مـــن مشـــتقات الــــ vinyl chloride لهما تأثير سرطاني واضح على كلا النوعين من الفئران، وعلى ذلك لا يمكن إرجاع التركيب الكيماوى وحده إلى حــدوث السرطان ولكن هناك بعض العوامل الأخرى والتي تعتبر هامة جدا فـــي هـــذا المجـــال إلى جـــانب التركيب الكيماوى منها قطبية المبيد وكذلك الميتابوليزم وتركيب نواتج هذا الميتابوليزم.

والـــتأثير المـــزمن للمـــبيدات سواء كان تأثير سرطاني أو تشوه في الأجـــنة أو حـــدوث طفرات لا يرجع إلى المبيد فقط ولكنه يرجع أيضا إلى نواتـــج تحلـــله أو تحطمـــه أو مشتقاته أو حتى إلى الشوائب التى قد تحتويها تجهيـــزة المـــبيد نفســـه، فقـــد وجـــد مـــثلا أن مركـــبات الـــــ ethylene bis (dithiocarbamate) تـــتحول فـــي الـــثدييات إلى مـــركب ethylene thiourea والـــتي تتراكم في الغدة الدرقية thyroid gland ثم

يحـــدث زيادة في عدد خلايا الغدة الدرقية أي يحدث thyroid hyperplasia وقـــد حدث ذلك في الفئران من النوع rats وفى النهاية يحدث سرطان الغدة الدرقيـــة thyroid cancer، ومـــن ناحيـــة أخرى وجد أيضا أن عدد من المبيدات التابعة لمجموعة الدايثيوكرباماات مثل مبيدي maneb,mancozeb لهـــا تأثيـــر تشـــوهي teratogenic effect عـــلى الفئران من النوع rats ولكنها لا تسبب مثل هذا التأثير على الفئران من النوع mice.

١١-٢-٥- التأثير السرطاني للمبيدات المحتوية على مجموعة نيتروز Nitrosated pesticides and nitrosamine impurities

مـــن المعـــروف أن مركبات الـــ nitrosamine لها تأثير سرطانى وتشـــوهى عـــلى الثدييات وهذه المركبات قد تنتج عن المبيدات التى تحتوى عـــلى نيتروجين ضمن تركيبها الكيماوي أو قد توجد كشوائب ضمن تصنيع بعض المبيدات كما ذكرنا سابقا.

وتشـــكل بعـــض المـــبيدات المحـــتوية عـــلى نـــتروجين مـــثل carbamates, urea derivatives, amides and anilide derivatives خطـــورة على الإنسان لأنها تتبقى في التربة بعد المعاملة وتنجرف إلى المياه وتتـــبقى على النباتات وهذه المركبات يمكن أن ينتج عنها الـــ nitrosamine بفعـــل النـــترات الموجـــودة في هذه البيئات المختلفة أو بأي مادة أخرى مثل أكاســـيد النتروجين والتي تسمى nitrosating agents التى تخرج من عادم الســـيارات أو الجـــرارات، ومـــن المـــبيدات الـــتى ينتج عنها مركبات الـــ nitrosamine تحت ظروف خارجية أو داخلية في الكائن الحي ما يلي:

Ziram:	(zinc dimethyldithiocarbamate),
Carbaryl:	(1-naphthyl methyl carbamate),
Propoxur:	(ortho-isopropoxy phenyl methylcarbamate),
Benzthiazuron:	(N-(2-benzothiazolyl)-N-methyl urea),
Simazine:	(2-chloro-4,6-bis(ethylamino)-s-triazine),
Atrazine:	(2-chloro-4-ethylamino)-6-isopropyl amino)-s-triazine).

وتوجـد معـلومات قليـلة عـن الـتكوين البيـني أو ثـبات الـ N-nitroso pesticides فمثلا الإستخدام المكثف لمبيد الأترازين فى برنامج إنتاج المحاصيل وإستخدام الأسمدة النتروجينية بكميات كبيرة يزيد من إحتمال إنطلاق مركبات النيتروزو من مبيد الأترازين أى يسهل فرصة حدوث عملية N-nitrosation للأتـرازين فى الـتربة، وقـد وجد أن هذه العملية تحدث بسـهولة فى الـتربة التى تحتوي على تركيزات عالية من نتريت الصوديوم sodium nitrite (100 ppm) بيـنما لـم يكتشـف أى أثـار مـن الـ nitroso atrazine فى التربة التى تحتوي على النتروجين فى صورة نترات أمونيوم.

ويحـتوى العديـد مـن مـبيدات الأعشـاب عـلى شـوائب الـ nitrosamine ومـن أهـم هـذه المـبيدات مجموعـة الداينيتروأنيـلين dinitroaniline herbicides مـثل مبيد الترفلان trifluralin والذى يستخدم لمكافحـة الأعشـاب العريضـة والأعشاب الحولية فى القطن وفول الصويا ومحاصيل أخرى.

وجـد أن المـبيدات الكـرباماتية لـم تظهـر أي تأثيـر تشـويهي mutagenic فى معظـم التجارب التى أجريت فى هذا الشأن ولكنها عندما تـتحد مـع الـ sodium nitrite الـذى يضاف إلى الأغذية كمادة حافظة وتحت ظروف حامضية يظهر هذا التأثير بوضوح.

وقـد وجـد أن الـ N-nitroso derivatives لمـبيدات methomyl, aldicarb, propoxur, carbofuran, landrin, bufencarb تؤثر على الـ DNA فى الإنسان ويكون هذا التأثير غير عكسي.

ويعتـــبر عـــدد كبير من المبيدات الفوسفورية بمثابة مركبات معطية لمجموعة الألكيل alkylating agents وعلى ذلك يكون لها تأثير سرطاني أو تشـــوهي عند الإستعمال أي أنها تعتبر potential mutagens and/or carcinogens

ومـــن ناحيـــة أخـــرى نجـــد بعـــض المبيدات الفوسفورية مثل مبيد Trichlorfon (Dipterex) يـــتحول ميتابوليزميا داخل الجسم فى الثدييات إلى نواتـــج لهـــا تأثيـــر تشـــويهي teratogenic effects ومـــن هذه النواتج الميتابوليزمية:

Dichloro acetaldehyde and 2,2-Dichloro 1,1-dihydroxy ethane phosphonic acid methyl ester.

$$Cl_3C\text{-}CH(OH)\text{-}P(=O)\text{-}(OCH_3)_2$$

Dimethyl 2,2,2-trichloro-1-hydroxy ethyl phosphonate

وقـــد ســـببت تـــلك النواتج الميتابوليزمية تشوهات في كل من الـــ mouse, rat, hamster

١١-٣- تأثير المبيدات على الكبد Hepatotoxic effect

يـــلعب الكبد دورا رئيسيا في مقدرة الحيوان على التعامل مع المواد الســـامة التى يتعرض لها الحيوان سواء كان تعرضا حادا أو مزمنا، ويتعامل الكـــبد مع المواد السامة بطرق عديدة أهمها زيادة مستوى الأنزيمات المحللة لـــلمادة السامة، وسوف نتناول هنا تأثير التعرض المزمن للمبيدات على الكبد من حيث تركيبه ووظائفه.

١١-٣-١- زيادة حجم أو وزن الكبد Liver enlargement

من أهم تاثيرات المبيدات على الكبد هي حدوث زيادة فى وزن الكبد liver weight (lw) بالنسبة لوزن الجسم body weight (bw) والزيادة فى وزن الكبد فى معظم الأحوال تعني حدوث زيادة فى عدد الخلايا hyperplastic effect وزيادة فى حجم الخلايا hypertrophic effect بمعنى أنه فى النهاية يؤدي إلى زيادة محتوى الكبد من الـ DNA ويفسر زيادة وزن الكبد بالنسبة لوزن الجسم بأنه تأثير تعويضي لأنه عند التعرض للمادة السامة فالمطلوب من الكبد زيادة نشاطه وبالتالى يزداد وزنه.

ومعظم المبيدات التى تسبب زيادة فى وزن الكبد عند التعرض الحاد يمكنها أيضا أن تسبب نفس التأثير عند التعرض المزمن، وقد حدث زيادة فى وزن الكبد فى كل من الـ mice, rats, dogs, rabbits, birds بعد التعرض لأي من المبيدات التالية: DDT, pyrethrum, aldrin, dieldrin, endrin, chlordane, mirex وتختلف الزيادة فى وزن الكبد نتيجة التعرض لمبيد ما بإختلاف جنس ونوع وعمر الحيوان الفقري وكذلك بإختلاف جرعة المبيد، وقد وجدت زيادة معنوية في كبد أنثى الـ rat بعد عامين من التغذية على مبيد dieldrin بينما لم يحدث أي تأثير على الكبد في الذكور مما يوضح إختلاف تأثر الجنس، وعلى الجانب الآخر وجد أن تغذية الـ rat على مبيد الـ chlordecone بمعدل 5 ppm لمدة عام كامل لم ينتج عنها زيادة معنوية في الكبد في أي من الذكور أو الإناث بينما عند زيادة الجرعة إلى 25 ppm أدى ذلك إلى حدوث زيادة معنوية في الكبد في كل من الذكور والإناث وهذا يوضح تأثير الجرعة.

وتشير الكثير من النتائج البحثية أن الكبد يمكن أن يعود إلى حجمه الطبيعي بعد زوال المؤثر الذي يسبب الزيادة في الكبد وذلك بعد فترة زمنية

معينة، فقد وجد أن إزالة المبيد من غذاء الحيوانات بعد حدوث زيادة واضحة على الكبد وتغذية هذه الحيوانات على غذاء خالي من هذا المبيد أن الكبد عاد إلى حالته الطبيعية بعد حوالي أربعة أشهر من زوال المؤثر.

وعند مقارنة تأثير مبيدي mirex , DDT على كبد الـ mice بعد التغذية على جرعات ثابتة من كلا المبيدين لفترات مختلفة وصلت إلى ٣٦٠ يوما أن مبيد mirex يسبب زيادة في الكبد بينما لم يظهر مبيد DDT أي زيادة معنوية في وزن الكبد ولمحاولة تفسير تلك النتائج تم تقدير متبقيات كلا المبيدين في الكبد فوجد أن تركيز الـ mirex في الكبد أعلى من تركيز الـ DDT وذلك لأن مبيد DDT يتحول ميتابوليزميا داخل جسم الفأر إلى المشتقات DDE, DDD والتى يمكن أن يتخلص منها الجسم وبذلك يقل تركيز الـ DDT داخل جسم الفأر لدرجة لا يمكن معها أن يؤثر على وزن الكبد بينما نجد أن مبيد الـ mirex يظل كما هو ولايتحول ميتابوليزميا ويتخزن في الأنسجة الدهنية بدرجة أعلى مما يساعد على ظهور تأثيره على كبد الفأر.

وإذا كان التأثير العام للمبيدات على الكبد هو الزيادة في الوزن فإن هذه القاعدة لها إستثناءات حيث وجد أن إعطاء الـ rats مبيد heptachlor or heptachlorepoxide يوميا عن طريق الحقن لمدة ٤٥ يوما أدى إلى تقليل وزن الكبد بالنسبة لوزن الجسم، ومن ناحية أخرى وجد أن تقليل جرعة المبيد في حالة المبيدات التى تسبب زيادة في وزن الكبد يلغى تأثير هذه المبيدات على الكبد حيث وجد أن تغذية الفئران لمدة تسعة أشهر على كل من المبيدات التالية بتركيزات مختلفة لم تظهر أي تأثير معنوي على الكبد:

Chlordane (2.5, 25 ppm) & Dieldrin (2.5, 25 ppm)
Lindane (50,100 ppm) & Toxaphene (50, 200 ppm)

وبصـــفة عامة نجد أن المبيدات الهيدروكربونية المكلورة تؤدي إلى زيـــادة وزن الكـــبد عـــند التعرض لها في غذائها لفترات معينة تتراوح بين ٧-١٤ يومـــا في بعض الحالات وفى حالات أخرى تصل إلى ٣-٤ أسابيع، كما وجد أنه في بعض الحالات يكون رجوع الكبد إلى وزنه الطبيعي سريعا بعد زوال المبيد ويتوقف ذلك على جرعة المبيد وعلى إختلاف الجنس.

١١-٣-٢- التغيرات الفسيولوجية والبيوكيماوية التى تحدث للكبد:

من أهم التغيرات الفسيولوجية والبيوكيماوية التى تحدث للكبد نتيجة التعرض المزمن للمبيدات الهيدروكربونية المكلورة ما يلى:

أ- حدوث زيادة في تخليق البروتين والدهن.

ب- حدوث تغير في ميتابوليزم الكربوهيدرات.

جـ- إنخفاض مستوى الجليكوجين hepatic glycogen

د- حـــدوث تغيـــرات فـــي مســـتوى أنـــزيمات الكـــبد وخاصـــة الـــ gluconeogenic enzymes

هـ- تحفيز أنزيمات الـ mixed function oxidases (MFOs)

ولمعـــرفة تأثير بعض المبيدات على أنزيمات الكبد ومكوناته الأخرى تم معاملة فئران التجارب من النوع rats بمعدلات مختلفة من المبيدات وذلك عن طريق الحقن خلال البطن يوميا ولمدة ٤٥ يوما تم بعد ذلك تقدير نشاط بعـض أنـــزيمات الكبد في جميع المعاملات ومقارنتها بحيوانات غير معاملة بالمـــبيدات بمثابة كونترول وكما هو موضح بجدول (١١-٦) نجد أن نشاط جميع الأنزيمات المختبرة كان عالي جدا بالمقارنة بالكونترول.

وكذلك تم تقدير مكونات الكبد الأخرى hepatic parameters مثل الـــ glycogen, serum glucose and urea وقـــد أوضـــحت النتائج

حـــدوث إنخفـــاض فى مســـتوى الجـــليكوجين بـــنما إرتفع مستوى كل من serum glucose and urea كما هو موضح بجدول (١١-٧):

جدول (١١-٦) تأثير المبيدات على أنزيمات الكبد

Table(11-6): Effect of some pesticides on selected hepatic enzymes.

Pesticide	Pyruvate Carboxylase	Phospho Enolpyruvate carboxylase	Fructose-1,6-diphosphatase	Glucose-6-phosphatase
P,p' - DDT (25 mg/kgb.wt.)	172	178	166	173
Chlordane (25 mg/kg b.wt.)	138	168	146	207
Heptachlor (15 mg/kg b.wt.)	136	193	163	200
Endrin (2 mg/kg b.wt.)	145	172	139	154

Values are expressed as a percent of control values.

جدول (١١-٧): تأثير المبيدات الحشرية على مكونات الكبد

Table(11-7): Effect of insecticides on selected hepatic parameters.

Compound	Glycogen	Serum glucose	Serum urea
p,p' - DDT (25 mg/kg b.wt.)	59	153	119
Chlordane (25 mg/kg b.wt.)	64	146	127
Heptachlor (15 mg/kg b.wt.)	59	148	119
Endrin (2 mg/kg b.wt.)	64	158	127

Values are expressed as a percent of control values.

ومـــن اهم أنزيمات الكبد hepatic soluble enzymes التى تتأثر بالمواد السامة مثل المبيدات هى:

- Glutamate oxaloacetate transaminase GOT
- Glutamate pyruvate transaminase GPT
- Lactate dehydrogenase LD
- Alkaline phosphatase
- Creatine Kinase

وهذه الأنزيمات تستخدم فى المجال الطبي فى تشخيص حالة الكبد أو للكشــف عــن مرحـــلة تدميــر الكبد liver damage، فالتغيرات الخلوية cell alteration مــثل حـــدوث تليفات necrosis تكون مرتبطة بحدوث تســرب leakage لهــذه الأنــزيمات الذائبة إلى الدم، وقد وجد إرتفاع فى مســتوى هــذه الأنزيمات فى السيرم فى الفئران mice وذلك بعد تعرضها لجرعة مميتة من مبيد الــDDT

ومـــن ناحيــة أخــرى يعتــبر الــتأثير عــلى مســتوى أنــزيمات Mixed function oxidsases (MFO) مــن أهــم التأثيرات الناتجة عن الــتعرض الحاد أو المزمن للمبيدات حيث تؤدى المبيدات إلى إرتفاع مستوى هــذه الأنــزيمات وزيادة نشاطها، وتوجد علاقة وثيقة بين تحفيز زيادة وزن الكــبد بالنســبة لوزن الجسم وبين تنشيط ميتابوليزم المبيدات من خلال الــ hepatic microsomal metabolism

ويوضـــح جدول (١١-٨) تأثير مبيد 8-monohydromirex على مســتوى أنــزيمات ومكونات الكبد وكذلك وزن الكبد فى ذكور الفئران rats بعد التغذية على تركيزات مختلفة من المبيد تتراوح بين 0.01- 50 جزء في المــليون لمـــدة أربعـــة أســـابيع وذلك فى حالة الذكور الصغيرة أو الشابة والذكور الكبيرة.

١١-٤ - تأثير المبيدات على الكلى Nephrotoxic effect

إن الكـــلية في الثدييات هي عضو ديناميكي معقد وظيفته الأولى هي إخـــراج المخـــلفات وتــلعب الكـــلية دور هـــام جدا في تنظيم إتزان الجسم body homeostasis وذلـــك عـــن طريق التحكم في أملاح الجسم كما أن الكـــلية هـــي المكان الرئيسي في تكوين الهرمونات التي تؤثر على الوظائف الميـــتابوليزمية الجهازية systemic metabolic function، وقد يكون تأثير المـــبيدات هـــنا عن طريق التأثير على هذه الوظائف ولذلك قد تؤثر المبيدات على الكلية عن طريق:

جدول (١١-٨) تأثير أحد مشتقات مبيد mirex على مكونات وأنزيمات الكبد

Table(11-8): Liver parameters in male rats fed 8-monohydromirex for four weeks.

Parameter	Dietary concentration (ppm)				
	0	0.01	0.05	10	50
Juvenile					
Hepatic protein (mg/gm)	203.3	166.3	156.1	171.1	193.9
Microsomal protein (mg/gm)	8.79	8.36	9.18	14.5	15.5
Cytochrome p-450 (nmoles/mg proten)	0.95	0.99	1.26	2.83	3.2
Liver / body weight (LW / BW) x 100	4.5	5.0	4.7	5.8	6.7
Adult					
Hepatic protein (mg/gm)	207.7	182.1	202.2	179.1	263.6
Microsomal protein (mg/gm)	12.3	9.3	9.99	12.8	18.7
Cytochrome p-450 (nmoles/mg proten)	1.02	1.0	0.93	2.31	3.11
Liver / body weight (LW / BW) x 100	3.4	3.8	3.9	4.5	6.0

Juvenile and adult denotes rats with initial body weights of 60-80 and 200 gm, respectively.

أ- تحطيم وظائف الكلية تماما Direct tissue damage

ب- قد تؤدى إلى تغيرات فسيولوجية دون تحطيم وظائف الكلية

جـ- قد تسبب تأثيرات بيوكيماوية غير مباشرة

ومـــن المعروف أن الكلية تكون حساسة جدا للتأثيرات الضارة للعديد مـــن المـــواد الكيماوية الموجودة في الدم حيث أن كمية الدم التى تصل إلى الكـــلية تكـــون كبيرة فنجد أن الكليتين تستقبلان معا حوالي ٢٥ % من الدم الخـــارج من القلب، ويتم ترشيح حوالي ثلث سائل البلازما plasma water الـــذي يصـــل إلى الكليـــتين ويعـــاد إمتصاص حوالي ٩٨-٩٩ %من الماء والأمـــلاح مـــرة أخـــرى ولذلك نجد أن الكليتين تحتاج إلى كميات كبيرة من الأكســـيجين ومواد التفاعل الميتابوليزمية، وبسبب هذه الكمية الكبيرة من الدم والتى تصل إلى الكليتين فإن أي مبيد موجود في تيار الدم سوف يصل بكمية عالية نسبيا إلى الكليتين ولأن الأملاح والماء يعاد إمتصاصها مرة أخرى فإن المـــبيد المتـــبقي في البول سوف يتركز وعلى ذلك فإن التركيز الضئيل من المـــادة الســـامة الـــذي كان موجود في البلازما نجده يزداد في الكلية نتيجة الـــتركيز وبذلـــك يصـــبح ساما للكلية على الرغم من أنه كان بتركيز ضئيل وغيـــر ســـام عندما كان في البلازما، بالإضافة إلى أن المبيد الذي يصل إلى الكـــلية قـــد يـــتركز فـــي خلاياها بميكانيكيات أخرى فقد يدخل خلال الـــ tubular urine ويـــتراكم خلال الخلايا في الـــ tubule القريبة مما يعرض هـــذه الخلايـــا لـــتركيز عالي من المادة السامة مما يؤدي إلى ظهور حالات الســـمية، كمـــا نجـــد أنه إذا أعيد إمتصاص تلك المادة السامة من البول مرة أخـــرى كمـــا هـــو الحال بالنسبة للماء والأملاح فإنها تمر خلال خلايا الـــ nephron. بتركيز عالي نسبيا.

والتأثيرات السامة للمبيدات على الكلية تسمى nephrotoxic effect، ويعتـــبر مبيد 1,3-hexachloro butadiene (HCBD) من المبيدات التي تســـبب تدمير مباشر للكليتين، وقد وجد أن زيادة الجرعة من هذا المبيد يمكن أن تـــؤدي إلى حـــدوث فشل كلوي حاد acute renal failure، فقد ظهرت أعـــراض الــــ renal toxicity عـــلى الفئران ratعند معاملتها بالجرعات 30, 65, or 100 mg/kg مـــن هـــذا المبيد لمدة شهر فقط حيث ظهر تضـــخم فـــي الكليـــتين وزاد وزنهمـــا بالنســـبة لوزن الجسم وكذلك حدث renal tubular damage كمـــا حـــدث تـــليف للكليتين necrosis وبعد حـــدوث التســـمم الكـــلوي nephrotoxicity بسبب هذا المبيد فإن خصائص الكليـــتين الوظيفيـــة أصـــبحت تمامـــا مماثلة لما يحدث عند التعرض للمواد المعـــروف أنها nephrotoxicants مثل الزئبق والكروم حيث أن هذه المواد تســـبب زيادة في كمية البول وزيادة في نسبة البروتين في البول وكذلك زيادة في إخراج كل من أنزيمي:

N-acetyl-D-glucosaminidase , alkaline phosphatase

١١-٥- تأثير المبيدات على الجهاز التناسلي والتكاثر
Effects of Pesticides on Reproductive System

تؤثـــر بعض المبيدات على الجهاز التناسلي وبالتالي تؤثر على عملية الـــتكاثر فـــي الحيوان والإنسان عن طريق أنها تؤثر على الخلايا الجرثومية والأعضـــاء التناســـلية وعلى السلوك الجنسي والخصوبة وحتى على عملية الولادة.

١١-٥-١- تأثير المبيدات الهيدروكربونية المكلورة:

وجد أن الفئران mice التى تعرضت لتركيز ٢٠٠ – ٣٠٠ جزء في المـــليون مـــن مـــبيدDDT يكون حجم الخصيتين صغير في الذكور وحجم

المبيض أيضا يكون صغيرا في الإناث ، كما وجد أن هذا المبيد يسبب تكيس فـــي المـــبيض في الإناث الصغيرة في الـــ rat، وأخيرا وجد أن هذا المبيد يؤثر على الخصوبة وعلى الحمل وعلى الرضاعة.

وجد أيضا أن مبيد Dieldrin له تأثير واضح على عملية التكاثر في الـــثدييات بسبب طول فترة بقاءه وقابليته لعبور المشيمة حيث وجد أن تغذية الفـــئران mice عـــلى هذا المبيد بمعدل ١٠ أجزاء في المليون لمدة شهر قبل الـــتزاوج مباشـــرة وكذلـــك خلال فترة الحمل يسبب خفض معنوي في عدد الأجـــنة التى تحملها البطن في المرة الواحدة litter size كما سبب خفضا في نسبة الخصوبة.

أما مبيد الـــ methoxychlor فكان له تأثير على الأعضاء التناسلية نفســـها حيث أدى إلى عدم إكتمال نمو الخصيتين والغدد الجنسية الأخرى في الفـــئران rats الـــتى تغذت على المبيد بتركيزات تتراوح بين ١--٣٠ % وكـــانت النتائج المتحصل عليها هي خفض في وزن الخصيتين والحويصلات المنوية وغدة البروستاتة.

أمـــا بالنســـبة لمبيد chlordecone فكان له تأثير على الإناث فقط فعـــند تزاوج ذكور فئران mice معاملة بالمبيد مع إناث غير معاملة بالمبيد نجـــح التزاوج وتم الحمل والولادة بينما عندما تزاوج إناث معاملة بالمبيد مع ذكور غير معاملة بالمبيد فشلت عملية التزاوج ولم يحدث الحمل.

١١-٥-٢- تأثير المبيدات الفسفورية العضوية:

يوجـــد عـــدد قليل جدا من المبيدات الفوسفورية التى لها تأثير على عمـــلية الـــتكاثر والأجهـــزة التناســـلية فيالـــثدييات بالمقارنـــة بالمـــبيدات الهيدروكـــربونية المكـــلورة، حيث وجد أنه عند معاملة الفئران rats بمبيد

parathion أدى ذلــك إلى خفض في نسبة نجاح عملية التزاوج وحتى في الحــالات الــتى نجــح فيها التزاوج وحدث حملا كان هناك نسبة عالية في الوفيــات بيــن المواليــد ولكن لم يحدث تأثير على عدد الأجنة التى تحملها البطن الواحدة litter size، وفي دراسة أجريت على مبيد الــ dichlorvos وجد أنه يؤثر على الخصيتين في ذكور الفئران mice

١١-٥-٣- مجموعة مبيدات الـ Dithiocarbamate

وجــد أن كــل مــن zineb , maneb يؤثر على الحالب في ذكور الفــئران rat التى تم تغذيتها يوميا ولمدة ستة أشهر على جرعات تصل إلى 20 mg/kg/day وكذلــك تســببت هذه المبيدات في تقليل حركة الحيوانات المــنوية كما أن التعرض المزمن لمبيد zineb أدى إلى العقم في ذكور تلك الفــئران، كما وجد أن الــ thiodicarb عند إعطائه عن طريق الفم لذكور الفــئران rat لمــدة ٦٥ يومــا أدى إلى تقــليل أعداد الحيوانات المنوية sperm cell count وتقــليل حــركة الحيوانات المنوية sperm motility وبذلــك يتضـــح أن مبيدات عديدة لها تأثير سيئ على نظام التكاثر والأجهزة التناســلية فـــي الثدييات ولكن لا يمكننا القول أن هذه المبيدات يمكن أن تؤثر بــنفس الكيفيـــة عـــلى الجهـــاز التناسلي في الإنسان لأننا كما رأينا لابد من الــتعرض المــتكرر والمزمن لتركيزات عالية نسبيا من المبيدات إلى جانب ضــرورة وجــود كونترول لإجراء عملية المقارنة وهذا صعب جدا لأنه لا يوجد شخص لم يتعرض إلا لمبيد واحد فقط إلى جانب أن هناك مواد أخرى غيــر المــبيدات يتعرض لها الإنسان وقد تسبب تأثيرا على الجهاز التناسلي والتكاثر ولكننا يجب أن نأخذ الحذر مع وجود عامل الأمان عند التعرض أو الــتعامل مع مثل هذه المبيدات والتى ثبت أنها تؤثر على التكاثر في الثدييات، ولكــن على الرغم من كل هذه الصعوبات فإنه أحيانا يمكن أن نجد مجموعة مــن الــناس يتعرضون لكميات معقولة من مبيد معين كما هو الحال بالنسبة

للعاملين بمصانع تجهيز وتخليق المبيدات وقد وجد أن العاملين الذين تعرضوا لمبيد 1,2-dibromo-3-chloropropane الذي يصنع بغرض إستخدامه في تدخيـــن التربة لمكافحة النيماتودا قد حدث لهم خفض شديد في الخصوبة وفى عـــدد الحيوانـــات المـــنوية كمـــا حـــدث لهـــم خـــلل في الوظيفة الجنسية sexual dysfunction وطـــبعا تـــم وقـــف إنتاج وإستخدام هذا المبيد في أمريكا.

وبذلـــك يمكن القول أن تأثير المبيدات على الجهاز التناسلي والتكاثر فـــي الإنسان قد يأتي من التعرض الغير عادي أو المزمن لمثل هذه المبيدات السابق ذكرها.

١١-٦- المبيدات وتشوهات الأجنة Teratogenic effect

يهـــتم عـــلم تشـــوه الأجنة بدراسة العيوب أو التشوهات التي تحدث لـــلمواليد، وقـــد بدأت التجارب العلمية في أواخر القرن التاسع عشر لدراسة المركبات التي يمكن أن تسبب تشوهات الأجنة وكان يعتقد في ذلك الوقت أن الأغشـــية والنظم الدفاعية في الأم تحمي الأجنة من هذه التأثيرات، وحتى إذا حـــدث أي تشوهات فان الأجنة المشوهة تموت، وظل هذا الاعتقاد سائدا الى أن ظهر أول تقرير في الفترة ١٩٣٠-١٩٤٠ يثبت ظهور تشوهات في أجنة الثدييات، ثم توالت بعد ذلك دراسات أخرىعديدة مثل دراسة تأثير المركبات الكيميائية الناقلة لمجاميع الألكيل alkylating agents على احداث تشوهات في الأجنة.

وكـــانت بدايـــة ظهـــور تشـــوهات الأجـــنة في الانسان هو مركب Thalidomide الـــذي كـــان يعطى للمرأة الحامل كعلاج ضد القيء، حيث

بدأت تظهر تشوهات في أطراف الأجنة Limb malformation حيث ظهرت بعض المواليد بدون أطراف ويطلق على هذه ،ظاهرة amelia، كما سبب أيضا استخدام نفس العقار ظاهرة تسمى phocomelia وهى قصر في العظام الطويلة فى الأطراف وخاصة في الذراع بالمقارنة بالأرجل، وكان أكثر الأطفال تعرضا هم الذين تناولت أمهاتهم هذا العقار فى الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل ، حيث أن أخطر فترة أثناء الحمل والتي يمكن أن تحدث فيها تشوهات للأجنة هي الأسبوع ١٦ – ١٧ أو اليوم ٣٥ – ٥٠ من آخر دورة شهرية menstruation period أو اليوم ٢٣ – ٣٨ من الحمل conception وبعد اكتشاف تلك التشوهات التي سببها هذا المركب على الإنسان بدأت الدراسات المعملية على حيوانات التجارب. وأظهرت النتائج أن الفئران rat and miceعالية المقاومة لظهور مثل هذه التشوهات عند التعرض لمركب thalidomide بينما كانت الأرانب وحيوان hamster أكثر تأثرا بهذا المركب وقد يرجع ذلك إلى:

١- اختلاف عملية امتصاص وتوزيع وتحوير المركب من حيوان إلى آخر.

٢- اختلاف قابلية المركب للانتقال المشيمي من حيوان لآخر.

ويعتبر قدره المركب على الانتقال من الأم إلى الأجنة palcental transfer من أهم العوامل المحددة لحدوث هذه التشوهات حيث أنه لابد أن يتوافر في المركب الشروط التي تؤهله إلى عبور المشيمة والوصول بتركيزات معينه الى الأجنة.

وقد قامت هيئة الأغذية والعقاقير Food & Drug Administration (FDA) بعد مأساة مركب Thalidomide بعمل بروتوكول للدراسات التي تجرى على المركبات المختلفة مثل المبيدات التي قد تتبقى على الأغذية وغيرها لتحديد درجة الأمان من ناحية استخدامها.

١١-٦-١- دراسات تتبعية للأجيال بعد تعرض الآباء للمادة السامة

Multi generation study

توضع المادة المراد اختبارها في غذاء الحيوان أو في شرابه ويستمر التعرض لهذه المادة مع الغذاء لفترة تصل إلى ثلاثة أجيال متعاقبة وذلك بغرض تقييم مقدرة المادة الكيماوية على التراكم في جسم الحيوان بعض فترة طويلة من التعرض وكذلك تأثيرها على عملية التكاثر وانتاج أجيال جديدة reproductive function وتتم هذه الدراسة بتعريض الحيوانات لفترة قصيرة وفي سن صغيرة بعد الفطام weaning بحوالي٣٠-٤٠ يوما للمادة المراد اختبارها وبعد أن تنضج أعضائها التناسلية تتزوج لإنتاج الجيل الأول وتصبح هذه الحيوانات هي الأمهات والآباء parental animals ثم تؤخذ أفراد الجيل الأول الناتج عن تزاوج هؤلاء الآباء والأمهات وتزوج لانتاج الجيل الثاني وهكذا حتى الجيل الثالث وبذلك يكون لدينا ثلاثة مجموعات وهى الجيل الأول والثاني والثالث بالإضافة إلى كنترول ويتم متابعة تأثير المادة المختبرة على كل من الخصوبة fertility، عدد المواليد litter size، والنسبة الجنسية sex ratio، قدرة المواليد على إكمال حياتها ونموها neonatal viability and growth داخل كل جيل وتقارن بالكنترول.

وعلى ذلك تكون هناك ثلاثة خطوات لاختبار وتقييم أي مادة كيماويةعلى حيوانات التجارب بعد التعرض لها فترة قصيرة short term.

أولاً: تقييم الخصوبة Evaluation of fertility

وفيها يتم التقييم بمعاملة ذكور القوارض لمدة ٧٠ يوم والإناث لمده ١٤ يوم وتستمر معاملة الإناث أثناء فترة التزاوج والحمل والرضاعة، وفى منتصف فترة الحمل تقتل نصف الإناث ويفحص الرحم لمشاهدة حدوث موت قبل وبعد حدوث الإخصاب preimplation and postimplantation death

ويترك النصف الآخر من الإناث حتى الولادة ثم الفطام، يتم بعد ذلك قتل الصغار وتؤخذ منها عينات لمشاهدة التشرسات التي حدثت في الجسد والأحشاء gross and visceral abnormalities وهذه الدراسة تعطى فكرة عن تأثير المركبات على الخصوبة ومعدل الولادة والأحياء بعد الإخصاب والولادة والرضاعة.

ثانياً: تقييم السمية أثناء النمو Assessment of developmental toxicity

وتشمل الدراسة هنا معاملة الإناث الحبلى inseminated females أثناء فترة تكوين أعضاء الجنين organogenesis فقط، يتم بعد ذلك قتل الأمهات قبل الولادة بيوم واحد ثم تستخرج الأجنة عن طريق فتح البطن cesarean section لتقييم السمية أثناء نمو الأجنة developmental toxicity وذلك عن طريق تحديد هل حدث موت مبكر للأجنة أو موت متأخر early or late embryo death وكذلك متابعة حدوث نقص في الوزن أو وجود تشوهات جسمية أو في الأحشاء أو في الهيكل العظمي gross, visceral and skeletal malformations ويعني Developmental toxicity أي تأثير ضار يحدث عند تعرض الكائن الحي لأي مادة كيماوية detrimental effect خلال مراحل تكوين الجنين embryonic stages of development سواء كانت هذه التأثيرات غير عكسية أو حتى عكسية، وتؤدي التأثيرات المميتة للأجنة embryolethal lesions إلى حدوث resorption أو حدوث إجهاض أو ولادة جنين ميت "Stillbirth" Stillborn والتأثيرات الغير عكسية والتي قد تمتد للأحياء تؤدى إلى شذوذ تركيبي ووظيفي في المواليد، وهذا الشذوذ يسمى تشوه Teratogenic وهذا يحدث أثناء فترة تكوين الأعضاء.

ثالثاً: تقييم قبل وبعد الولادة Peri and postnatal evaluation

تعــرض الأنـــاث الحـــامل فـــي فـــترة الثـــلث الأخيـــر من الحمل last third of gestation وكذلـــك خـــلال فـــترة الفطام للمادة السامة وذلك لمعـــرفة الـــتأثيرات الـــتي قـــد تحـــدث أثـــناء تكويـــن الجـــنين late fetal development وفـــي الفترة الأخيرة من التكوين وكذلك معرفة الـــتأثيرات عـــلى الولادة والرضاعة وقدرة الصغار على النمو وكذلك يسمح لـــلمواليد بعد الفطام لتعيش حتى تصبح بالغة adulthood لتقييم العيوب التي قـــد تظهـــر على الجهاز العصبي neurobehavioral defects وكذلك تأثير المركبات المختبرة على معدل الخصوبة وكذلك حدوث السرطان.

ولكـــي يعتبر أي مركب له تأثير تشويهي teratagen لابد أن يؤدى إلى زيـــادة معـــنوية فـــي إحداث التشوهات التركيبية والوظيفية في الخلفات offspring بعـــد تطبيقه على الأبوين قبل الحمل أو تطبيقه على الإناث أثناء الحمل أو تطبيقه مباشرة على الكائن الحي النامي.

١١-٦-٢- تأثير الفترة التي يتم خلالها التعرض

Influence of time of exposure

مـــن المعروف أنه يحدث تغيرات سريعة ومعقدة للكائنات الحية في مرحـــلة الـــنمو، وهذه التغيرات تتم خلال فترة قصيرة جداً بالمقارنة بالكائن الحي البالغ، وعلى ذلك فإن حساسية الأجنة للمواد الكيماوية تكون عالية جداً أثـــناء مراحل النمو المختلفة مثل مراحل preimplantation neonatal period, fetal period ,embryonic period

ويوضـــح جـــدول (١١-٩) مراحل التطور في الأنواع المختلفة من الثدييات

ويتم خلال مرحلة ما قبل الاخصاب preimplantation تجهيز الرحم لاستقبال الحيوان المنوي وبعد حدوث الاخصاب implantation تتكون كتلة من الخلايا تسمى compact mass of cells أو يطلق عليه morula ثم تتكون البذرة التي ينمو منها الجنين والتي يطلق عليها blastocyst ثم يحدث بعد ذلك تطور blastocyst حيث تتميز طبقة الـ trophectoderm والتي تعتبر ضرورية لعملية غرس البذرة في الرحم implantation لأنها طبقة مغذية وكذلك تتميز الخلايا الداخلية inner cell mass (ICM) إلى primary endoderm & ectoderm ويتشكل الجنين embryo بعد ذلك.

ونجد أثناء فترة ما قبل الاخصاب preimplantation period أن التغيرات البيوكيماوية في بطانة الرحم endometrium المحكوم بهرمونات الـ progesterone & estrogen تؤدى إلى تطور ونمو حساسية بطانة الرحم إلى blastocyst ثم بعد ذلك يجب أن يتم زرع الـ blastocyst خلال ٢٤ ساعة، ومن العلامات المبكرة التي توضح زرع الـ blastocyst هي الزيادة المحددة في نفاذية الأوعية المبطنة للرحم endometrial vascular permeability ويمكن في هذه الفترة أن تتداخل التغيرات في البيئة الهرمونية hormonal milieu وكذلك الإخراج المباشر للعقاقير خلال إفرازات الرحم مع عملية الاستزراع implantation للأجنة مما يؤدى إلى موت الأجنة ويبدو أن الأجنة في مرحلة ما قبل الاخصاب أو الاستزراع يكون أكثر عرضة للموت ولكن نادراً ما يحدث له تشوهات فقط، وبعد حدوث عملية الـ implantation فإن عملية تكوين الأعضاء تبدأ في الظهور وتتميز مرحلة تكوين الأعضاء بإنقسام وهجرة وتجميع الخلايا في أعضاء بدائية غير تامة النمو وحساسية الجنين تكون عالية جداً لأي مركب كيماوي خلال هذه الفترةُ من تكوين الأعضاء حيث يتم تحفيز عيوب تركيبية

Table(11-9): Timing of early development in some mammalian species

Organism	Blastocyst Formation	Implantation	Organogenesis Period	Length of gestation
Mouse	3-4	4-5	6-15	19
Rat	3-4	5-6	6-15	22
Rabbit	3-4	7-8	6-18	33
Human	5-8	8-13	21-56	267

Developmental ages are days from the time of ovulation

وقـد وجـد أن وقـت التعرض يكون له تأثير قوي جداً على الشكل النهائي للتشوهات حيث أنه حتى في فترة تكوين الأعضاء نجد أن التعرض في بداية هذه الفترة يؤدي إلى ظهور تشوهات تختلف عن متوسط هذه الفترة وكذلك نهاية هذه الفترة.

وقد وجد أن معاملة الفئران rat بمركب teratogen في اليوم العاشر مـن الحمل (أثناء فترة تكوين الأعضاء) يؤدى إلى ظهور تشوهات في المخ والعيـن بمسـتوى عـالي وكذلك تشوهات في القلب والهيكل ولكن بمستوى متوسـط، وكذلـك تظهـر تشـوهات فـي الجهـاز الـبولي والتناسـلي urogenital system، وعـند المعاملة بنفس المركب ولكن في اليوم الحادي عشـر يظهـر طيـف مختـلف من هذه التشوهات حيث تسود بدرجة عالية تشوهات المخ والحنك palate أو حلق الفم.

وقد وجد أن المركبات المسببة للسرطان عن طريق عبورها المشيمة لا تظهـر تأثيـرها إلا إذا أعطيـت بعـد مـرور فترة تكوين الأعضاء في القوارض حيث أن حساسية الجنين للتأثر بالمركب السرطاني تبدأ بعد اكتمال تكوين أعضاءه وقد يحدث في بعض الحالات أن يتواكب ظهور تشوهات مع سـرطانات ولكـن ذلـك لا يحـدث كثيراً ولكن يجب أن نعرف أن ظهور تشـوهات للأجنة أو سرطانات Teratogenesis or carcinogenesis تعنى تعرض الجنين لضرر شديد.

١١-٦-٣- الاستجابة لجرعة المادة السامة Dose - response

التأثيرات الرئيسية الناتجة عن تعرض الأم للمواد التي تؤدي إلى تشوه الجنين developmental toxicity عند الولادة هي:

أولا: ظهور حالات موت الأجنة embryolethality وهي تقرر على أساس نسبة حدوث resorptions أو dead fetuses في الخلفة الواحدة والتي يصطلح عليها number of implantation sites.

ثانيا: ظهور حالات تأخر في النمو Growth retardation وهي تقاس بوزن الجسم في الأجنة الأحياء.

ثالثا: ظهور تشوهات Malformations مثل غياب بعض الأطراف أو الأصابع أو زيادة في الأصابع وغيرها من التشوهات الجسمية والهيكلية.

يقدر تكرار ونوع التشوه بفحص الجسم والأجنة ودراسة تفاصيل الهيكل العظمي والأنسجة، ويعوق وجود أجنة ميتة embryolethality قياسات تأخر النمو growth retardation أو دراسة التشوهات لأن هذه القياسات تجرى على الأجنة الأحياء فقط.

والعلاقة بين embryolethality ، malformation ، growth retardation معقدة وتختلف على حسب نوع المادة الكيماوية المؤثرة وكذلك وقت التعرض والجرعة، ويمكن أن تحدث التشوهات للأجنة عند تعرض الأم لجرعة معينة من المادة السامة لا تكفي لحدوث موت في الأجنة ولكن عند زيادة الجرعة عن الحد الذي يسبب التشوه للأجنة فإنه يمكن أن يؤدي إلى موت الأجنة.

وغالبـا يحـدث لهـذه الأجـنة المشـوهة إعاقـة فـي النمو أو لا Malformed fetuses are often growth retarded وبصفة عامة نجد أن السـمية أثـناء الـنمو developmental toxicity يصاحبها زيادة فى الـ resorption ونقـص فـي وزن الجنين وذلك عن الجرعة التي تسبب سمية لـلأم. ويوجـد ثلاثـة أنماط من العلاقة بين تسمم الأم maternal toxicity وحدوث التشوهات malformations

- في بعض المركبات نجد أن تسمم الأم لا يرتبط بظهور تشوهات للأجنة.
- في بعض المركبات الأخرى نجد أن تسمم الأم مرتبط بظهور تشوهات في الأجنة والتي تشمل غالبا cleft palate (وجود شق خلفي فى سقف الحلق).
- فـي بعـض المركبات نجد أن تسمم الأم يصاحبه خصائص فريدة مميزة للتشوه.

ومـن المعـروف أن cleft palat هـو تشوه أساسي نتيجة حرمان الجـنين مـن الأكل والماء أثناء الحمل deprivation ولكن ظهر في بعض الحـالات cleft palat بـدون أن يحـدث تسمم للأم without maternal toxicity

١١-٦-٤- ميكانيكية حدوث التشوه Mechanism of action

أن معظـم المركـبات المعروفة كمواد سامة أثناء فترة النمو الجنيني developmental toxjcants تسـبب تشـوه للأجنة malformation كما تـؤدي إلى مـوت الأجـنة embryolethality وترجع حساسية الجنين لهذه المركـبات لأنهـا تؤثـر على معدل انقسام الخلايا في فترة تكوين الأعضاء organogensis حيـث أن فـي الفترة ٨-١١ يوم من الحمل فى الـ rats يزداد محتوى الـ DNA فى الأجنة إلى ألف ضعف وعلى ذلك يحدث تداخل بيـن هذه المركبات مع التكاثر الخلوي cellular proliferation وبذلك تعتبر هـذه المركبات embryotoxic، ومن مظاهر الاستجابة المبكرة للأجنة لهذه

المركـــبات وجـــود زيادة كبيرة في عدد الخلايا الميتة، وزيادة حدوث موت موضـــعي لأجـــزاء من الخلايا necrosis وخلال الفترة الحرجة من الوقت الــذي يمكن أن يحدث فيه تشوه يؤدى إلى ظهور التشوهات كما يؤدي نقص عدد الخلايا hypoplasma في العضو الذي ينمو rudiment وكذلك نقص معــدل تكاثــر الخلايا الحية إلى تحفيز عملية ظهور التشوهات، بينما زيادة الجــرعة الــتي تــتعرض لها الأم وبالتالي الجنين تحطم عدد كبير جدا من الخلايا والنظم الحيوية مما يؤدى إلى موت الأجنة.

وعــند الــتعرض لمركب cytotoxic agent مرة واحدة فقط خلال فــترة organogenesis قــد يسـبب ابــتلاع أو إعــادة امتصــاص كامل resorption فـــي بعض الخلفات litters وقد يحدث في البعض الآخر أعاقه فـــي نمو الأجنة فقط أو يحدث أن تكون الخلفة – فيها خلطة من أجنة مشوه وأخــرى معاقــة من ناحية التكوين مع وجود مواضع resorption، وترجع الاختلافات في الاستجابة للمادة المسببة للتشوه إلى اختلاف تركيز المادة في الأم واخــتلاف الكمية التي تصل إلى الجنين عبر المشيمة وأيضا على حسب الاختلاف في فترة النمو الخاصة بالأجنة خلال الولادة نفسها. وتوجد مركبات تســبب تشــوهات بميكانيكيــة خاصــة تختــلف عــن الميكانيكيــة العامة. فــنجد أنــه عندما تتعرض الأم الحامل لمبيد الحشائش (nitrofen) وتركيبه 2,4-dichloro-4'-nitro diphenylether عــن طريق البلع يؤدى إلى موت المواليــد بســبب حدوث تشوهات في القلب والحجاب الحاجز والكلية ويؤدي إلى عدم اكتمال نمو الرئتين.

ويوضــح جدول (١١-١٠) تأثير الجرعات المختلفة من المبيد والتي تســبب تشوهات وموت الأجنة وتأخر في النمو عند تعرض الأم له في اليوم الحــادي عشر من الحمل في الفئران rat وقد تم فحص محتويات الرحم في اليوم ٢٢ من الحمل.

Table(11-10):Pattern of dose- response with the specific teratogen nitrofen:

Dose	% implants dead/resorted	Fetal b.wt. (g)	% live fetuses malformed
Control	3.7	5.63	0
75 mg/kg	3.1	5.46	45
150 mg/kg	3.5	5.49	83
250 mg/kg	4.1	5.37	96
400 mg/kg	5.8	4.70	100

ويعـــتقد أن nitrofen يســـبب التشوهاتِ عن طريق حدوث تغيير في حالـــة هـــرمون الغـــدة الدرقيـــة thyroid gland وذلك لأنه يوجد تشابه في الـــتركيب الكيمـــاوي بيـــن هـــذا المـــبيد مع الهرمون الذي تفرزه هذه الغدة thyroxine hormone مـــن ناحيـــة أنهمـــا diphenyl ether كما انه عند إعطائـــه للأم في اليوم الحادي عشر من الحمل سبب خفضا في مستوى كل من TSH ، T_4 في الأم وكذلك انخفض T_4 في الجنين.

١١-٦-٥- توزيع وميتابوليزم المواد الكيماوية خلال فترة الحمل
Distribution and biotransformation in pregnancy

أن طريقة امتصاص المركب الكيماوي أثناء الحمل وإمكانية وصوله إلى الأجـــنة والصـــورة التي يوجد عليها المركب في ذلك الوقت تعتبر هامة جدا في هذا المجال.

ومـــن المقـــبول أن أي مركب يمكن أن يحدث له تغيرات لها علاقة بالتغيرات الفسيولوجية المصاحبة لعملية الحمل، أي أن عملية الحمل تغير من حـــركية المـــركب حيـــث وجد أن العديد من التغيرات الفسيولوجية التي لها علاقة بالحمل تزيد من امتصاص المركبات، فمثلا تفريغ المعدة والنقل خلال الأمعـــاء يـــأخذ فـــترة أطول مما يؤدي إلى امتصاص كامل للمركب كما أن

عمـــلية دفـــع الدم cardiac output تزداد بحوالي ٣٠% في بداية الحمل مما يـــؤدى إلى زيادة تركيز المادة الممتصة في الأنسجة وخاصة الأنسجة الغنية بـــالدم highly perfuse tissue وبالـــتالي نجـــد أن الحمل يؤدى إلى تغيير عوامـــل عديدة والتي تؤثر بدورها على توزيع المواد السامة في الجسم ومن هـــذه العوامـــل زيادة المحتوى المائي بالجسم وكذلك دهون الدم وكذلك نقص البروتيـــنيات الـــتي ترتبط مع بلازما الدم. وبلازما الدم يزداد حوالي ٥٠% فـــي مرحلة الحمل بينما يكون نسبة زيادة كرات الدم الحمراء ١٨% فقط مما يسـبب حـــدوث أنيميـــا وكذلـــك نجـــد أن الســـوائل الخـــلوية فـــي الجسم extracelluler fluid تـــزداد إلى حوالـــي ٧٠% مما يؤدى إلى زيادة توزيع المـــواد الســـامة فـــي الجسم، كما أن المرأة الحامل تخزن حوالي ٣-٤ كيلو جرام من الدهون كمحزن تحت الجلد وهذه الطبقة الدهنية تعمل كمحزن لكل المركـــبات الذائبة في الدهون ومن المفروض أن هذه الطبقة الدهنية تتناقص خـــلال ستة أشهر من الحمل في الإنسان فيحدث تحرر للمواد الذائبة في تلك الطبقة الدهنية مما يؤدي إلى زيادة تعرض الأم والجنين لتلك المادة السامة.

ومن المعروف أن الحمل يغير في عملية الميتابوليزم التي تحدث في الكـــبد، فـــنجد أنه خلال الوجه الأول من عملية الميتابولزم يحدث أن تتأكسد المـــادة الســـامة أو تختـــزل أو تتحلل مائيا وتصبح في النهاية أقل ذائبة في الدهـــون ولكن خلال الحمل يكون تقليل ذائبة المركب في الدهون بطيئة نوعا ما وإضافة مجموعة واحد من OH للجزيء تقلل من معامل التوزيع للمركب نوعـــا ما وعلى ذلك فان الخصائص التكسكولوجية للمركب الأصلي قد تزداد أو تقـــل أو لا تـــتأثر كنتيجة للمرحلة الأولى من الميتابولزم، وخلال المرحلة الـــثانية مـــن الميتابولزم فان المركب نفسه أو نواتج الميتابولزم في المرحلة الأولى يقترن مع المواد الداخلة مثل حمض الجلوكويورونيك أو الكبريتات أو الجـــلوتاثيون وغيـــرها والتي تؤدي إلى زيادة ذائبية المركب في الماء وعادة

تقـــل من سمية المركب بسبب الإخراج السريع لهذا المركب المقترن، ولكن بمـــا أن المركب الناتج عن ميتابوليزم المرحلة الأولى لا يزال محب للذوبان فـــي الدهون إلى حد ما فإن المركب يمكن أن يكون لديه فرصة أحسن لعبور المشـــيمة وذلك يعنى أن الحمل يقلل من التحويرات الميتابوليزمية التي تحدث للمادة السامة في الكبد مما يؤدى إلى حجز المركب داخل الجسم.

وتعتبر المشيمة كما ذكرنا سابقا جدار دهني يسمح بانتقال المركبات الدهنية من الأم إلى الجنين والعكس أكثر من كونها حاجز، والانتقال المشيمي لأي مركب يعتمد على ثلاثة عناصر أساسية هي:-

أ- نوع النظام المشيمى The type of plantation

ب- الخصائص الكيموفسيولوجية للمركب
The Physiochemical properties

جـ- التحورات الميتابوليزمية التى تحدث فى المشيمة
Placental biotransformation

وبصـــفة عامة يتم انتقال المادة السامة من الأم إلى الجنين بالانتشار diffusion أكـــثر مـــن أي طـــريقة أخـــرى، بيـــنما يعتـــبر كـــل مـــن carrier-mediated ، facilitated diffusion ، active transport transfer هـــام جـــدا فـــي الجزيئات الداخلية endogenous molecules ولكنها تلعب دورا طفيفا في حالة الجزيئات السامة أو المواد الغريبة.

وكمـــا ذكـــرنا ســـابقا أن كل من: القطبية والتأين والوزن الجزيئي والشـــكل التركيبي للمركب يؤثر على عملية الانتقال من الأم الى الأجنة. وقد وجـــد أن المركـــبات الغريبة xenobiotics والتي لها وزن جزيئي أقل من 500 دالـــتون تمر بسرعة وسهولة عبر المشيمة أما المركبات التي لها وزن جزيـــئي أكثر 1000 دالتون لا تنفذ خلال المشيمة. ومعظم الانتقال المشيمي السريع يحدث للمركبات المحبة للدهون والغير مشحونة.

ويوضـــح الرسم التخطيطي التالي الاحتمالات المختلفة لمرور المواد الغريبة Xenobiotics معتمداً على الذائبية في الدهون.

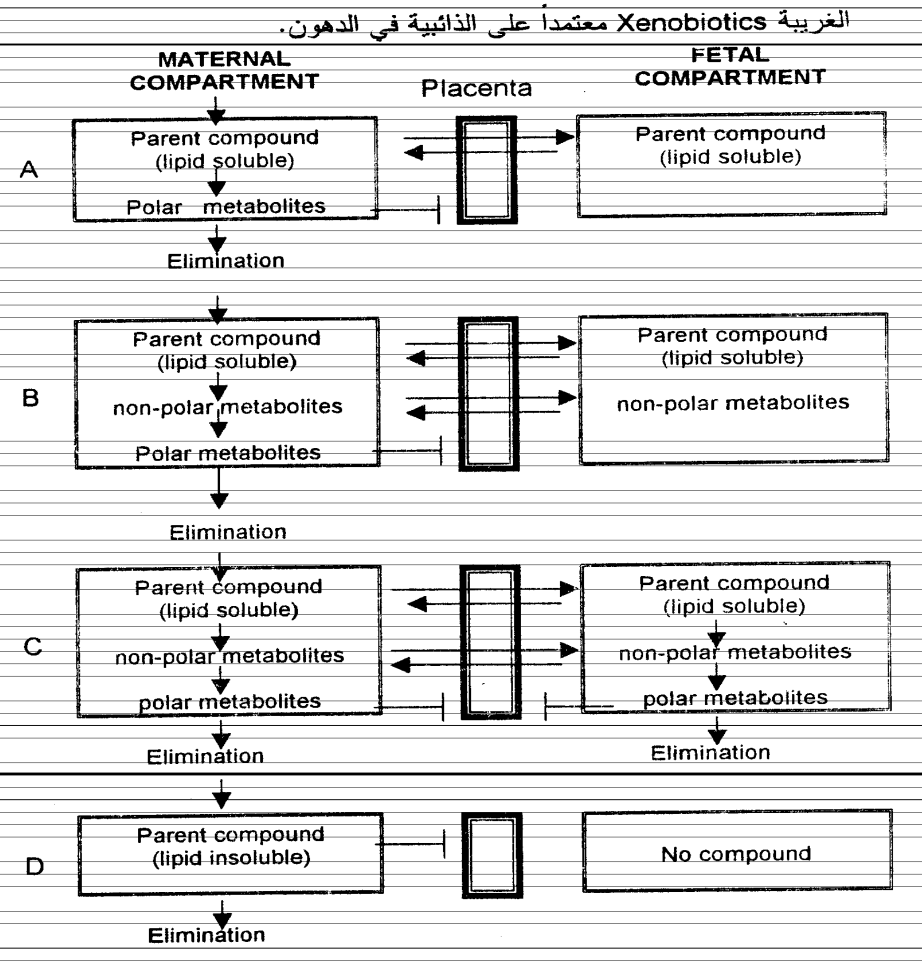


Fig. (11-1): Influence of lipid solubility on the distribution and accumulation of xenobiotics in maternal and fetal compartments.

١١-٦-٦- التخلص من المركبات الكيماوية وتحويرها داخل الأجنة نفسها:
Fetal disposition & biotrasfornation of chemicals

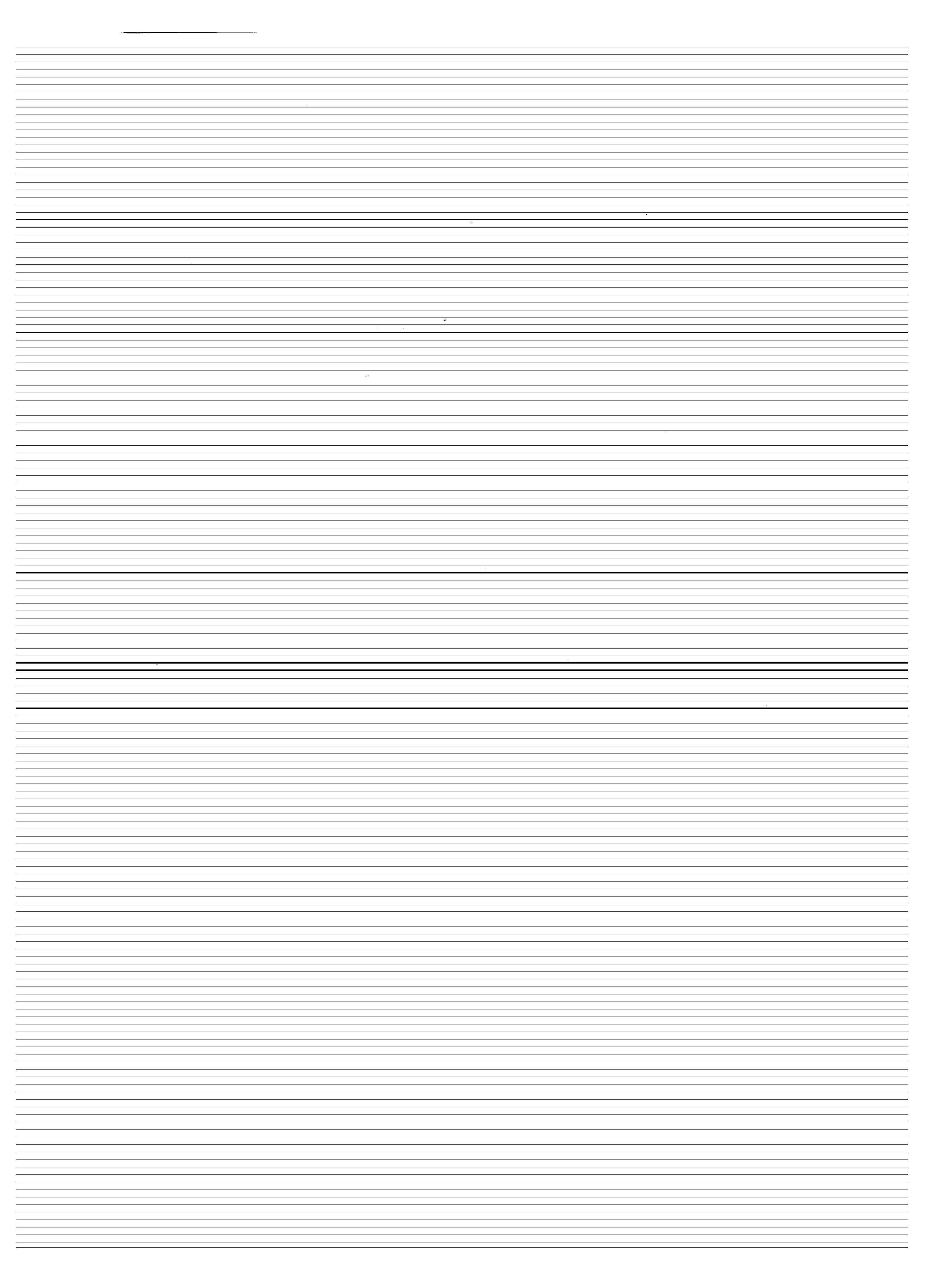
أن المــواد الســامة الــتي تعــبر المشــيمة تدخــل دورة الجــنين Fetal circulation خــلال الوريــد السري Umbilical vein، ويوجد كبد الجــنين بيــن هذا الوريد السري والوريد الأجوف السفلي inferior vena cava لدرجة أن المواد الغريبة التي تمر خلال المشيمة لابد أن تمر من الكبد قبل أن تدخل القلب والجهاز الدوري.

الســائل الأمــنيوتى amniotic fluid يَعمــل كمخزون اتزان للمواد الغريــبة وهو له خصائص الــ deep Compartment، وفي الإنسان وحتى عمــر ٢٠ أسبوع بالنسبة للجنين يكون خلايا البشرة منفذة جداً ويكون السائل الأمــنيوتي لــه نفــس تركيب سوائل خلايا الجنين الأخرى، بعد ٢٠ أسبوع يصــبح جــلد الجنين كرياتيني وبالتالي يصبح الانتقال بين السائل الأمينوتي وسوائل خلايا الجنين محددة، ودخول المواد الغريبة السائل الأمينوتي يعتمد على الإخراج خلال بول الجنين.

وطــريقة الإخراج الرئيسية للتخلص من المواد الغريبة الموجودة في السائل الأمنيوتي هي ابتلاع الجنين لهذا السائل أو الترشيح بواسطة الكلية في الجــنين ويعــود إلى الأم مــرة أخــرى خــلال الوريد السري. والتحورات الميتابوليزمية داخل الجنين تعتمد على تطور الجنين حيث أن ظهور أنزيمات Cytochrome P_{450} المســئولة عــن الميــتابوليزم في كبد الجنين لها علاقة بــتطور الشــبكة الاندوبلازميــة الناعمة Smooth endoplasmic (SER) reticulum وهــذه الشبكة لا تظهر في كبد أجنة كثير من الحيوانات المعملية إلا فــي مرحــلة نهاية الحمل حتى في الإنسان تظهر في الفترة بعد ٤٠-٦٠ يوم من الحمل.

وكذلك تفاعلات الاقتران Conjugation pathways تكون ضئيلة جدا حيث يكــون مســتوى الــ glucuronidation, sulfation and glutathione formation قليل للغاية.

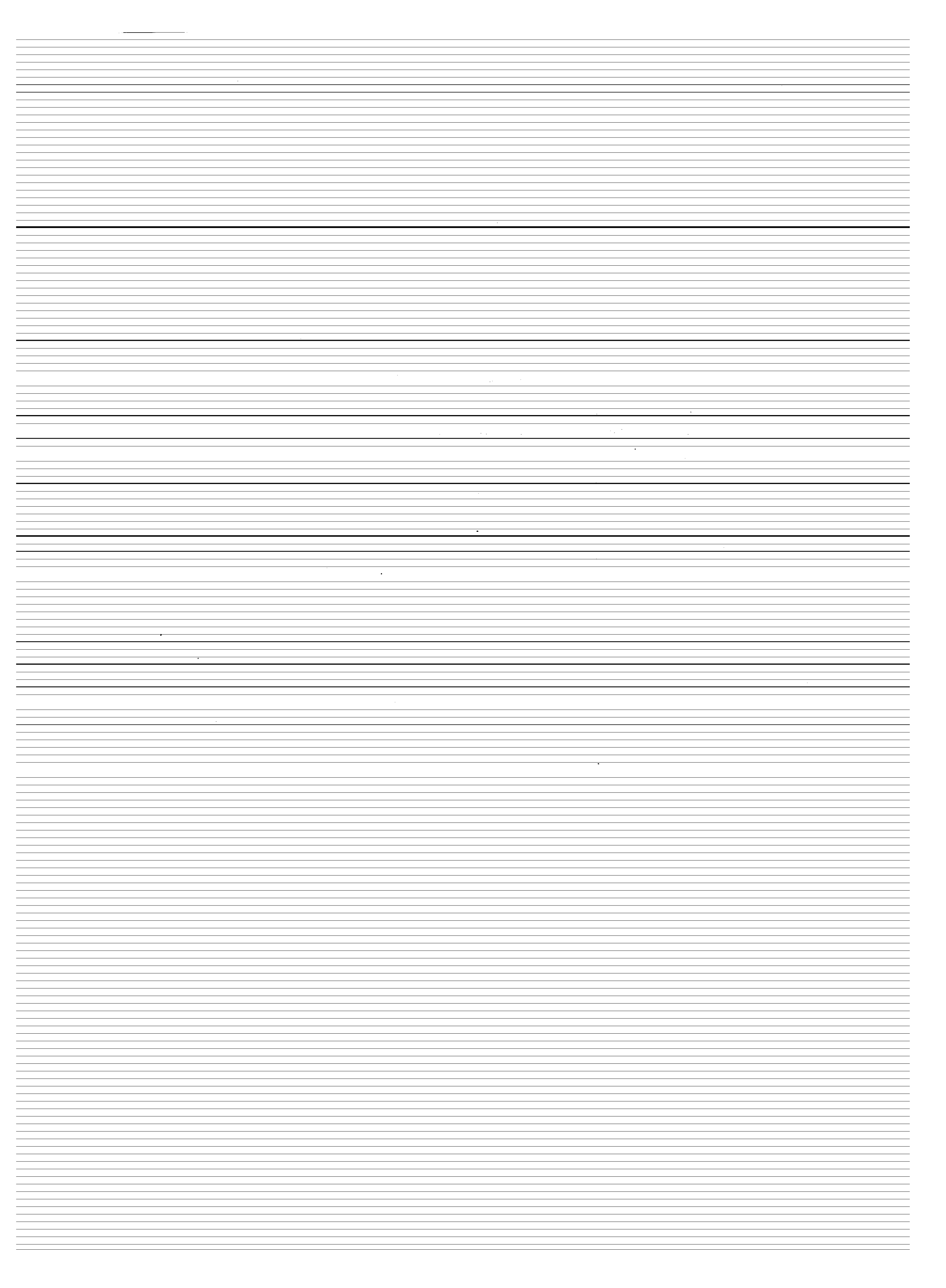
وقد لوحظ اختلافات هامة بين الحيوانات في هذا الموضع حيث وجد أن بعــض سلالات الفئران mice يكون فيها مستوى glucuronidation في منتصــف فــترة الحمــل عــالي، وفى الإنســان وجــد أن عمــلية الــ glucuronidation فــي الكــبد تكــون شبه منعدمة بينما الاقتران مع الــ Sulfate ، glycine ، glutathione يكون نوعا ما معقول في الكبد.



الباب الثانى عشر

متبقيات المبيدات
في الغذاء اليومي للإنسان

Prediction of Dietary exposures
to pesticide residues



الباب الثاني عشر

متبقيات المبيدات فى الغذاء اليومى للإنسان

Prediction of Dietary exposures to pesticide residues

١٢-١- مقدمة

طالما توجد الآفات التى تضر بالنبات أو تنقل الأمراض للإنسان والحيوان فسوف يستمر إستخدام المبيدات للقضاء على تلك الآفات ضمن برامج المكافحة المتكاملة، ومن أهم السلبيات التى ترجع إلى إستخدام المبيدات ضمن تلوث البيئة هي بقاء هذه المبيدات على النباتات ووصولها إلى الأجزاء التى تؤكل مثل الثمار أو الأوراق وغيرها، كما أنها تصل إلى الحيوانات الزراعية وتلوث ألبانها ولحومها، وهكذا نجد أن الإنسان يتعرض لمتبقيات المبيدات ضمن غذائه اليومي.

١٢-٢- العوامل التي تتوقف عليها متبقيات المبيدات في الغذاء المستهلك:

تتوقف متبقيات المبيدات في الغذاء على عوامل كثيرة أهمها كمية الغذاء التى يستهلكها الفرد في اليوم الواحد وكذلك وزن الجسم إلى جانب قيمة الحد الأقصى لكميات المبيدات المسموح بها في السلع والمحاصيل الزراعية المختلفة (MRL) maximum residue level بعد معاملتها بالمبيدات بجرعات موصى بإستخدامها وبطريقة تطبيق سليمة ومناسبة وهو ما نسميه بـ Good agricultural practice (GAP) بغرض مكافحة الآفات، وسوف يتم هنا مناقشة كل عامل على حدة.

١٢-٢-١- الحد الأقصى لمتبقيات المبيدات

Maximum residue limit (MRL)

وهـــو أقصى كمية من المبيد يسمح لها أن تتبقى على المادة الغذائية التى يستهلكها الإنسان سواء في حالة الخضروات أو الفواكه أو غيرها نتيجة إســـتخدام هذه المبيدات بغرض عمليات المكافحة للآفات الزراعية لكي يزداد الانـــتاج. ويســـمح بتناول المادة الغذائية بما تحتويه من هذه الكمية من المبيد عـــلى أســـاس أن هذه الكميات تدخل في العمليات الميتابوليزمية التي تحدث داخـــل جســـم الإنسان وبالتالي فان هذه المبيدات سوف تخرج من الجسم مع نواتـــج الاخـــراج التي تعقب عمليات الميتابوليزم، وبالتالي فان هذه الكميات الضئيلة والمتبقية من المبيدات لا تمثل خطورة على صحة الإنسان.

ويعبر عن قيمة الـــ MRL بعدد مللي جرامات المبيد لكل كيلوجرام مـــن الســـلعة الغذائيـــة، ومن المعروف أن قيمة الـــ MRL تختلف من مبيد لآخـــر عـــلى نفس المحصول أو المنتج الغذائي الواحد كما أنها تختلف حتى لـــنفس المـــبيد مـــن محصـــول لآخـــر كما هو موضح بالجدول التالي طبقا للتوصـــيات الخاصـــة بـــــ FAO/WHO Joint Meeting on pesticide residue (JMPR) والـــتى تقوم بتقييم المبيدات وتقدير كمياتها المتواجدة في الغـــذاء ودراسة تأثيراتها على صحة المستهلك، وتعتمد هذه التوصيات على المعـــلومات التى تستمدها طبقا لإستخدام المبيد بطريقة صحيحة وكذلك على الـــبيانات الـــتى تحصل عليها من الدراسات الخاصة بالسمية والصحة العامة ويـــتم بـــناء على ذلك تحديد قيم الـــ MRL للمبيد الواحد في كل سلعة ولكن المشـــكلة الكـــبيرة أن بعض المبيدات قد تسبب مشاكل كبيرة جدا منها على ســـبيل المـــثال ظهـــور أورام سرطانية نتيجة التعرض المستمر لها ولفترات طويلة ولذلك فرضت الهيئات والمنظمات العالمية مثل FAO, WHO, EPA

قيــودا كــبيرة على إستخدام مثل هذه المبيدات وخاصة تلك التى ثبت أن لها تأثير سرطاني على حيوانات التجارب.

ويوضح جدول (١٢-١) الحد الأقصى لمتبقيات بعض المبيدات على بعض السلع الغذائية معبرا عنها بعدد مللي جرامات المبيد لكل كيلوجرام من السلعة الغذائية:

١٢-٢-٢- معدل الإستهلاك الغذائي Food consumption

إذا كــان هناك ما يسمى بالكمية المسموح بها من المبيد بالتواجد في محصــول أو سلعة غذائية معينة فيجب أن ننظر أساسا إلى كمية الغذاء التى يســتهلكها الشخص في اليوم الواحد من هذه المادة الغذائية الملوثة بالمبيد في نطــاق الحدود المسموح بها وكذلك المواد الغذائية الأخرى التى يتغذى عليها لأنــنا لا نأكل سلعة غذائية واحدة فقط، فنجد أننا قد نستهلك في اليوم الواحد كمية من الخضروات المختلفة كالخيار والطماطم والفلفل وغيرها كما نستهلك أيضــا فواكه ولحوم ومنتجات الألبان وغيرها وكل هذه السلع الغذائية يسمح لنا بتناولها وهي ملوثة بالمبيدات في حدود قيم الــ MRL، فإذا تصورنا أننا نتتــبع مــبيد واحد فقط لمعرفة الكمية التي تصل منه إلى الشخص في اليوم الواحــد مــن خلال إستهلاكه لمواد غذائية مختلفة تحتوي على هذا المبيد في حــدود قيــم الــــ MRL في كل مادة غذائية يستهلكها فإنه بدون شك سوف نحصــل على قيم أكثر وضوحا لكميات المبيدات التى تصل إلى الإنسان في اليوم الواحد.

جدول (١٢-١) الحد الأقصى لمتبقيات المبيدات

Table (12-1): Maximum residue limits of pesticides as mg/kg food

البيض	الألبان	اللحوم الحمراء	ثمار الموالح	الخضروات الساقية	الخضروات الورقية	الخضروات الجذرية والدرنية	المبيد
0.1	0.006	0.2	-	0.1	0.1	0.1	Aldrin
-	0.01	0.01	-	-	1.0	-	Aldicarb
0.05	0.05	-	2.0	2.0	2.0	0.2	Azinophos-methyl
-	0.05	0.5	-	1.0	-	-	Bromophos
-	0.008	2.0	-	-	-	-	Bromophos-ethyl
-	-	-	15.0	15.0	-	-	Captan
0.5	0.1	0.2	7.0	10.0	10.0	-	Carbaryl
-	0.05	0.05	-	-	0.1	0.5	Carbofuran
0.05	0.01	-	0.3	0.05	0.1	0.05	Chlorpyrifos
-	0.01	0.05		0.1	0.1	0.1	Chlorpyrifos-methyl
0.05	0.01	0.2	2.0	-	-	0.05	Cypermethrin
0.05	0.05	0.05	2.0			0.2	2,4-D
-	0.05	5.0	-	-	-	-	DDT
-	-	-	0.05	0.05	-	0.01	Deltamethrin
-	0.02	0.7	0.7	-	0.7	-	Diazinon
-	-	-	2.0	-	-	-	Dimethoate
0.05	0.01	0.05	-	-	-	0.2	Diquat
-	-	-	0.5	-	-	-	Fenamiphos
-	0.002	0.05	0.2	-	0.5	-	Fenitrothion
0.05	0.006	0.2	0.01	-	-	0.2	Heptachlor
0.1	0.01	2.0		-	2.0	-	Lindane
-	0.01	0.01	4.0	1.0	8.0	0.5	Malathion
-	0.01	-		-	-	0.2	Paraquat
-	-	-	1.0	-	-	-	Parathion
-	-	-	-	-	-	0.05	Parathion-methyl
0.05	0.05	0.05	0.05	1.0	1.0	0.05	Pirimicarb
0.05	0.05	0.05	-	-	5.0	1.0	Pirimiphos-methyl

ويجـــب أن نذكر هنا أن النمط الغذائي ومعدل الإستهلاك يختلف من شعب لآخر ومن قطر لآخر وحتى داخل البلد ،نواحد يختلف معدل الإستهلاك اليومـــي بيـــن الغـــنى والفقير وبين الأطفال والكبار وبين السيدات الحوامل واللاتــي يرضعن وغير الحوامل أو المرضعات كما أنه توجد أناس نباتيون vegetarians وكل ذلك لابد أن يؤخذ في الحسبان، ولكن بصفة عامة نحن نقيـــم معدل الإستهلاك على مستوى العشيرة كلها وليس لمجموعة معينة من الأفراد.

وقـــد قـــامت مـــنظمة الـــ FAO بنشر food balance sheets توضـــح معدل الإستهلاك الغذائي على المستوي القومي في أجزاء كثيرة من العالم بما يتناسب مع كل عشيرة لكي يمكن حساب كمية المبيد التى يستهلكها الفرد في اليوم ضمن غذائه العادي وقد تم حساب معدلات الإستهلاك الغذائي في سبعة مناطق مختلفة من العالم
Europe, North America, Latin America, Africa, Far East, Near East, Oceania.

١٢-٢-٣- وزن الجسم Body weight

لاشـــك أن وزن الجسم من العوامل الهامة في تقييم كمية المبيد التى تصـــل إلى الإنسان مع غذائه بالنسبة لكل كيلوجرام من وزن الجسم، وقد تم الإتفاق على تحديد متوسط وزن الجسم في دول كثيرة على أنه 60 kg ومن بيـــن هذه البلدان بولندا والبرازيل والمغرب كما تم تحديد متوسط وزن الجسم فـــي بعـــض البلدان الأخرى مثل اليابان على أنه 50 kg وهذا يفيد عند تقييم كميـــة المادة السامة التى تصل إلى جسم الإنسان في اليوم الواحد على أساس وزن الجســـم، ويتضح من ذلك أن كمية المبيد الكلية التى تصل إلى الشخص فـــي اليـــوم الواحـــد من مختلف السلع الغذائية تختلف بإختلاف كل من وزن الشخص والكمية المستهلكة من السلع الغذائية.

١٢-٣- الاستهلاك اليومي للمبيدات

Acceptable Daily Intake (ADI)

يمكن تعريف قيمة ADI أنها عدد مللي جرامات المبيد التى يمكن أن يتــناولها الإنســان مع غذائه في اليوم الواحد لكل كيلوجرام من وزن جسمه بدون أن تسبب له ضرر كبير without appreciable risk

ويمكــن تقديــر قيمة الاستهلاك اليومى للمبيدات ADI بالإعتماد على معدل الإســتهلاك اليومي للسلع الغذائية المختلفة وقيمة الــ MRL لهذا المبيد في تلك السلع المستهلكة وكذلك متوسط وزن جسم الشخص المستهلك لتلك السلع الغذائية.

ويعبر عن قيمة الــADI بالوحدات التالية: mg pesticide / kg b.wt.

١٢-٣-١- كيفية حساب أو إشتقاق قيمة الـ ADI لمبيد ما

يــتم حســاب قيمــة ADI مــن خــلال تقديــر مــا يســمى Theoretical Daily Intake (TDI) أو مــن خــلال تقديــر قيمــة Estimated Daily Intake (EDI) ثــم إيجــاد خارج قسمة أي منهما على وزن جسم الشخص.

١٢-٣-١-١- تقدير قيمة Theoretical Daily Intake (TDI)

. وهى عــبارة عــن كميــة المبيد التى يبتلعها الشخص ضمن غذائه dietary exposure فــي اليــوم الواحــد معــبرا عــنها بــالوحدات (mg pesticide / person) وتعــتمد قيمــة TDI فــي حسابها على قيمة MRL للســلعة الخــام بالكامل أي مثلا في حالة القمح تكون قيمة MRL للمــبيد عــلى حــبوب القمح، ولكن في بعض الحالات نجد أن قيم MRL مقدرة لكل منتج من السلعة الغذائية.

عـلى سبيل المثال نجد أن قيم MRL لمبيد pirimiphos-methyl في الـحبوب مصنفة كما يلي:

cereal grains	= 10 mg/kg,	wheat bran	= 20 mg/kg
white bread	= 0.5 mg/kg,	whole meal bread	= 1 mg/kg
white wheat flour	= 2 mg/kg,	whole wheat flour	= 5 mg/kg

وفي هـذه الحالـة يجب إستخدام هذه القيم المختلفة من MRL لكل منـتج عـند تقديـر قيمة الـ TDI بدلا من إستخدام قيمة MRL واحدة للحـبوب ككـل. كمـا يعـتمد تقدير قيمة الـ TDI أيضا على تقدير معدل الإسـتهلاك اليومـي لكل سلعة غذائية فمثلا في حالة محاصيل الحبوب مثل القمح فإن معدل الإستهلاك يكون لحبوب القمح وليس للدقيق وحده أو النخالة وحدهـا أو الخبز وحده أو أي منتج من منتجات القمح ولكن يعبر عن معدل الإسـتهلاك مـن القمح كسلعة واحدة. ويتم حساب قيمة الـ TDI لمبيد ما بإستخدام المعادلة التالية:

$$TDI_{\text{mg pesticide / person}} = F_1 M_1 + F_2 M_2 + F_3 M_3 + \text{--------} \; F_n M_n$$

حيث أن:

F_1 , F_2 , F_3 , F_n عـبارة عن الكميات المستهلكة من السلع الغذائية الأولى والثانية والثالثة حتى السلعة n معبرا عنها بالوحدات Kg food / person /day

M_1 , M_2 , M_3 , M_n عبارة عن قيم الـ MRL للمبيد في السلعة الغذائية الأولى والثانية والثالثة حتى السلعة n معبرا عنها بالوحدات mg pesticide / kg food

ويمكـن بعـد ذلك حساب قيمة الـ ADI بالإعتماد على قيمة الـ TDI المقدرة كما هو موضح في المعادلة التالية:

$$ADI_{\text{mg pesticide /kg b.wt.}} = TDI \; / \; \text{body weight (60 kg)}$$

ويجـب أن نشير هنا أن إعتمادنا على قيمة الـ MRL لتقدير قيمة الـ ADI يكون إعتمادا مبالغا فيه وذلك للأسباب التالية:

أ- إن عـدد قـليل جـدا من المحاصيل الزراعية المعاملة بالمبيد يكون فيها مستوى المبيد في حدود قيمة الـ MRL

ب- نسبة المحاصيل المعاملة بالمبيدات تكون أقل من ١٠٠% لأنه ليس كل المحاصيل تعامل بالمبيدات.

جـ- متـبقيات المبيدات يمكن أن تختفي أو تقل أثناء التخزين أو النقل أو العمـليات التصنيعية والتجهيز مثل طحن الحبوب وفصل الدقيق وغيرها وهـذه تسمى الـ processing factors وكذلك تختفي متبقيات المبيدات مـن السلع الزراعية بعد عمليات الطبخ والسلق والتقشير وغيرها ، وهذه تسمى الـ cooking factors

د- إن قيمـة الـ MRL تعـتمد عـلى كـل المحصـول الخـام row agricultural commodity (RAC) بينما نعلم أن أجزاء كثيرة من النـبات لا تؤكل ولو قدرنا كمية المبيد التى توجد في الجزء الذي يستهلك فقط من السلعة الغذائية نجده أقل بكثير من قيمة الـ MRL

ولكـل هـذه الأسباب إذا إعتمدنا على قيمة الـ MRL في تقدير كمية المبيد التى يبتلعها الشخص مع غذائه اليومي تكون هناك مبالغة في هذا التقدير.

١٢-٣-١-٢- تقدير قيمة Estimated Daily Intake (EDI)

وهـذه القيمـة تعـتمد في حسابها على كمية المبيد في الأجزاء التى تستهلك فقط من السلع الغذائية لأن قيمة الـ MRL تكون محسوبة في أغلب الأحيان على السلعة الزراعية الخام (RAC) مع أن معظم كمية المبيد تكون موجـودة فـي الجزء الذي لا يستهلك inedible peel من السلعة الزراعية الخـام مـثل القشرة في كثير من الفواكه وبعض الخضروات فمثلا متبقيات المـبيدات وخاصـة المـبيدات الغير جهازية والموجودة على قشرة كل من الـبطيخ والكنتالوب والموز والأفوكادو والأناناس والمحاصيل المشابهة يجب أن تهمـل من الحساب لأن هذه القشرة لا تؤكل بينما يجب تقدير كمية المبيد

الموجودة فقط في قلب هذه الثمار لأنها هي الكمية الحقيقية التى تدخل الجسم، وكذلــك الســلع الغذائية التى من أصل حيواني حيث تكون قيمة الــ MRL محسوبة على أساس محتواها الدهني بينما نجد أننا نستهلك ألبان منزوع منها جــزء كــبير من الدهن لإستخدامه في تصنيع منتجات ألبان أخرى وكذلك نســتهلك لحوم بها نسبة دهن قليلة بالإضافة إلى أنه عند سلق أو شوي هذه الــلحوم فإنهــا تفقد جزء كبير من تلك الدهون بما فيها من مبيدات ذائبة في الدهــن لذلــك يجــب أن لا نعتمد على قيمة الــ MRL المقدرة على أساس المحــتوى الدهــني في الألبان واللحوم وخاصة في حالة المبيدات التى تذوب في الدهون.

كمــا أن تقديــر قيمة الــ EDI يأخذ أيضا في الإعتبار أن هناك فقد يحــدث للمــبيد أثــناء عمليات التجهيز والإعداد والتصنيع والتعليب والطبخ والســلق وخلافه كما يحدث في حالة محاصيل الحبوب والبذور الزيتية وفول الصــويا والخضــروات مــثل البطاطس ولذلك فهي تكون أكثر دقة وواقعية بالمقارنــة بقيمــة TDI، فمثلا في حالة محاصيل الحبوب والتى تعتبر غذاء رئيســي لمعظم الشعوب فإنه يجرى عليها العديد من العمليات التصنيعية مثل إزالــة القشــرة وإجــراء عمــليات الطحن وخلافه لفصل المنتجات المختلفة كــالدقيق والــنخالة وغيرها وقد وجد أن كمية المبيد المتبقية في الدقيق بعد طحــن الحبوب يكون أقل بكثير من حبوب القمح قبل طحنها كما أن جريش الــذرة وزيــت الذرة يحتوى على مستويات من المبيد أقل بكثير من الحبوب نفســها، ومــن ناحية أخرى فإن المبيدات الموجودة بصورة مركزة في زيت الخضــروات الخــام غالــبا تفقد بكميات كبيرة أثناء عمليات التكرير والتنقية refining الــتى تجــرى على الزيوت النباتية عادة لتحويلها إلى زيوت قابلة للإســتهلاك الآدمي، ولذلك يجب ألا نعتمد على قيمة الــ MRL في السلعة

الخــام بــدون تعديلها وتصحيح كمية المتبقي من المبيدات في هذه السلع بعد العمليات المختلفة التي تجرى عليها.

كمـا يجـب أن نعرف أن العديد من المبيدات غير ثابت حراريا أي يـتحطم بالحــرارة كما أن العديد منها يتحلل في الوسط المائي أو بواسطة الأنــزيمات الموجودة في الأغذية وعلى ذلك فإنه في حالة سلق أو طبخ مثل هــذه الســلع فإن جزء كبير جدا من المبيد سوف يفقد وتصبح الكمية المتبقية مــن المــبيد بعد هذه العملية أقل بكثير من قيمة الـ MRL، كما أن عمليات غســل الخضــروات والفواكــه قبل إستهلاكها يزيل جزء كبير من متبقيات المــبيدات الــتي على السطح وكذلك إزالة أوراق الخس أو الكرنب الخارجية قــبل الإســتهلاك يقلل من كمية المبيد التي يتناولها الشخص مع تلك السلع، كما أنه أيضا وجد أن عمليات التعليب والتجميد وغيرها من عمليات التصنيع الــتي تجرى على السلع الزراعية قبل تسويقها تقلل من مستوى المبيدات في تلك السلع ، كما أن تخزين السلع لفترة معينة قبل إستهلاكها يؤثر على كمية المبيد المتبقية في السلعة حيث تقل كمية المبيد التبقي مع مرور الزمن.

ويــتم تقديــر قيمــة الـ EDI بتصحيح قيمة الـ MRL والكمية المســتهلكة مــن الســلع المختــلفة بضــرب هــذه القيم في كل من قيمتي processing correction factor , cooking correction factor لكـل سلعة، ويمكن توضيح ذلك بالمعادلة التالية:

$$EDI_{mg\ pesticide\ /\ person} = F_1M_1P_1C_1 + F_2M_2P_2C_2 + \text{---}\ F_nM_nP_nC_n$$

حيث أن :

F_1 , F_2 , F_n عــبارة عــن الكميات المستهلكة من السلع الغذائية الأولى والثانية حتى السلعة n معبرا عنها بالوحدات Kg food / person /day

M_1 , M_2 , M_n عبارة عن قيم الـــ MRL للمبيد في السلعة الغذائية الأولى والثانية حتى السلعة n معبرا عنها بالوحدات mg pesticide / kg foo

P_1, P_2, P_n عبارة عن قيم معاملات التصحيح الخاصة بـــ processing للسلعة الأولى والثانية حتى السلعة n

C_1, C_2, C_n عبارة عن قيم معاملات التصحيح الخاصة بـــ cooking للسلعة الأولي والثانية حتى السلعة n

ويمكـــن بعـــد ذلك حساب قيمة الـــ ADI بالإعتماد على قيمة الـــ EDI المقدرة كما في المعادلة التالية:

$$ADI_{\text{mg pesticide /kg b.wt.}} = EDI \ / \ \text{body weight} \ (60 \text{ kg})$$

وقـــد تـــم تقدير قيم معاملات التصحيح نتيجة عمليات الطحن أو التعليب أو التجهيز وخلافه والتى تجرى على السلع الزراعية قبل إستهلاكها على النحو التالي:

أولاً: فى حالة عمليات الإعداد والتجهيز التى تجرى على الحبوب

grain processing study correction factors

يتم تقدير قيم معاملات التصحيح عن طريق إضافة كمية معلومة من المـــبيد المطـــلوب تقديـــر قيمة EDI له إلى حبوب قمح خالية من المبيدات وذلـــك بمعدل معلوم، علي سبيل المثال 8 mg pesticide / kg grains ثم يتم طحن القمح المضاف إليه كمية المبيد بالمعدل السابق وبعد ذلك يتم فصل منـــتجات هذا القمح إلى دقيق وجريش وسميد semolina ثم يتم تقدير كمية المـــبيد في كل منتج من هذه المنتجات على حدة. ويمكن توضيح ذلك بالمثال التالي:

إذا كـــان الدقيـــق يحـــتوى عـــلى 1.3 mg peticide / kg flour فإنه يمكننا إستخراج معامل تصحيح الدقيق بالنسبة للقمح كالآتي:

processing correction factor of grains to flour = 1.3 / 8 = 0.16

ثانياً: فى حالة عمليات الخبز للدقيق

وعند أخذ هذا الدقيق وعمل خبز منه فإن جزء آخر من المبيد سوف يفقد نتيجة عمليات العجن وإضافة الماء والمعاملة الحرارية، فعند تقدير كمية المبيد في كيلوجرام واحد من الخبز كانت مثلا 0.05 mg pesticide / kg bread فإنه يمكننا إستخراج معامل تصحيح الخبز بالنسبة للدقيق كالآتي:

processing correction factor of flour to bread = 0.05 /1.3 = 0.038

أما بالنسبة لمعامل تصحيح الخبز بالنسبة للقمح كالآتي:

processing c.f. of grains to bread = 0.16 x 0.038 = 0.006

وبنفس الطريقة يمكن حساب معامل التصحيح للسلع الزراعية أثناء عمليات الـ cooking فمثلا في حالة البطاطس يمكن تقدير كمية المبيد في كيلوجرام من البطاطس قبل السلق boiling ثم تقدير كمية المبيد المتبقي بعد السلق وإستخراج معامل التصحيح كما سبق.

وسوف نستعرض فيما يلي بعض الأمثلة لحساب قيمة ADI لأحد المبيدات الحشريةعلى أساس قيمة TDI ومقارنتها بنفس القيمة المحسوبة عل أساس EDI وذلك بالإعتماد على قيمة معدل الإستهلاك اليومي للسلع الغذائية وكذلك نوعية السلع الغذائية التى تستهلكها شعوب كل دولة Food consumption (kg/ day) وكذلك بالإعتماد على قيم كل من:

Maximum residue levels (MRLs) ,
Theoretical daily intake (TDI),
Estimated daily intake (EDI),
Body weight of person =60 kg

Calculation of the theoretical daily intake (TDI) of the insecticide in Brazil, Rio:

Food	Brazil Food consumption (Kg / day)	Maximum Residue Level (MRL) of the insecticide (mg/kg)	TDI (mg/day)
Grains	0.254	0.05	0.0127
Tomatoes	0.030	0.20	0.0060
Potatoes	0.084	0.05	0.0042
Cottonseed	0.002	0.05	0.0001
Meat, Cattle	0.099	0.20	0.0198
Milk & Dairy	0.188	0.01	0.0019
Total			0.0447

TDI_1 = Food $consumption_1$ x MRL_1
ADI = TDI / body weight (60kg)
ADI = 0.0447 / 60
= 0.0007
= 0.00100 mg/kg b.wt.

Calculation of the estimated daily intake (EDI) of the same insecticide in Brazil, Rio:

Food	Cooked/ processed commodity	Brazil Food consumption (Kg / day)	MRL mg/kg	Proc. Corr. Factor	Cook. c.f.	EDI mg/day
Grains	Bran	0.028	0.05	5.5	1	0.00770
Grains	Flour/bread	0.113	0.05	0.16	0.038	0.00003
Tomatoes		0.030	0.20	1	1	0.00592
Potatoes	Boiled	0.084	0.05	1	0.14	0.00059
Cottonseed	Veg.oil	0.002	0.05	1	1	0.00012
Meat, Cattle		0.099	0.20	1	1	0.00396
Milk & Dairy		0.188	0.01	1	1	0.00188
Total						0.02020

EDI_1= Food consump. $_1$ x MRL_1 x process. c. f. x cooking c. f.
ADI = EDI / body weight (60kg)
ADI = 0.0202 / 60 = 0.00034 mg/kg b.wt.

ومن هذا المثال يتضح أن قيمة ADI للمبيد الحشري المحسوبة على أســاس قيمة EDI حوالى 0.00034 mg/kg b.wt. وهي أقل من القيمة المحسوبة على أساس TDI وهي 0.00100 mg/kg b.wt

وبــنفس الطــريقة اذا أخذنا مثالا آخرا لنفس المبيد في دولة أخرى حيــث يختــلف نمــط ومعدل الاستهلاك الغذائي فنجد أن قيمة ADI تكون كالآتي:

Calculation of the theoretical daily intake (TDI) of the insecticide in Poland:

Food	Poland Food consumption (Kg/day)	MRL (mg/kg)	TDI (mg/day)
Grains	0.387	0.05	0.0194
Cauliflower	0.008	0.05	0.0004
Tomatoes	0.031	0.20	0.0062
Potatoes	0.431	0.05	0.0216
Cottonseed	0.012	0.05	0.0006
Meat, Cattle	0.013	0.20	0.0026
Milk & Dairy	0.495	0.01	0.0050
Total			0.0556

TDI_1 = Food $consumption_1$ x MRL
ADI = TDI/ body weight (60kg)
ADI = 0.0556 / 60 = 0.000900 mg/kg b.wt.

Calculation of the estimated daily intake (EDI) of the insecticide in Poland:

Food	cooked/ processed commodity	Poland Food consumption (Kg/day)	MRL mg/kg	Proc. c.f.	Cooking c.f.	EDI mg/day
Grains	Bran	0.023	0.05	5.5	1	0.00633
Grains	Flour/bread	0.387	0.05	0.16	0.038	0.00011
Cauliflower		0.008	0.05	1	1	0.00038
Tomatoes		0.031	0.20	1	1	0.00616
Potatoes	Boiled	0.431	0.05	1	0.14	0.00302
Cottonseed	Veg. oil	0.012	0.05	1	1	0.00060
Meat, Cattle		0.013	0.20	1	1	0.00260
Milk & Dairy		0.495	0.01	1	1	0.00495
Total						0.02414

EDI_1 = Food consump.$_1$ × MRL_1 x process. c.f. x cooking c.f.
ADI = TDI/ body weight (60kg)
ADI = 0.02414 / 60 = 0.000402 mg/kg b.wt.

ومـن هـذا المـثال أيضـا يتضـح أن قيمة ADI للمبيد الحشري المحسـوبة عـلى أسـاس قيمة EDI حوالى 0.000402 mg/kg b.wt. وهـي أقـل مـن القيمـة المحسـوبة عـلى أسـاس TDI حيثُ كانت 0.000900 mg/kg b.wt

وتعـتمد قيمـة الـ ADI على ما يسمى بأعلى مستوى تركيز من المـبيد لا يسـبب تأثيـر ملحوظ على حيوانات التجارب والذي نطلق عليه no observed adverse effect level (NOAEL)، وذلك يعنى أن تعرض الإنسـان لكميـة من المبيد أقل من أو حتى تساوى قيمة الـ ADI لا يسبب ضـرر مـلحوظ خـلال فترة حياة هذا الإنسان، ولكن في الحقيقة أن هناك أشخاص لهم ظروف خاصة وهم الأشخاص العالية الحساسية والشديدة التأثر بالمـبيدات وكذلك الأطفال الرضع والصغار والسيدات الحوامل والمرضعات والمرضـى، كما أن بعض المبيدات قد يكون لها تأثير تنشيطي أو مقوي أو إضـافي لـبعض المـواد السامة الأخرى داخل جسم الإنسان أي يكون لها synergistic, additive, or potentiating effects

ويجب أن نهتم بتقدير ما يسمى بأقصى حد من المبيد يمكن أن يصل إلى الإنسـان ضـمن غذائـه اليومـي وهـو مـا يطـلق عـليه Highest Intake Limit (HIL)، وهذا الحد يعتمد على أن أقصى كمية من الغـذاء الكـلى التى يتناولها الشخص في اليوم الواحد حوالي 3kg بخلاف الماء أو السوائل الأخري وأن متوسط وزن الشخص حوالي 60 kg

وعلى ذلك يمكن إستخدام المعادلة التالية:

$$\text{HIL / ADI ratio} = \frac{\text{MRL X maximum food consumption in day (3 kg)}}{\text{ADI X body weight (60 kg)}}$$

$$= \frac{\text{MRL X 3}}{\text{ADI X 60}} = \frac{\text{MRL}}{\text{ADI X 20}}$$

وقــد تم تقدير معدل تكرار تواجد المبيدات في السلع الغذائية المختلفة وكذلــك معــدل إخــتفاء متبقيات تلك المبيدات من وقت الحصاد وحتى وقت الإســتهلاك لتصــحيح قيمــة أقصى حد لكمية المبيد التى تصل إلى الإنسان ضمن غذائه أي لتقدير ما يسمى بـ Adjusted Intake Limit (AIL) وذلك بتطبيق المعادلة التالية:

Adjusted intake limit (AIL) = HIL X combined factor

ويتم حساب الـ combined factor من حاصل ضرب قيمة معدل تكرار تواجد المبيد في السلع الغذائية المختلفة في معدل إختفاء المبيد وذلك حسب المعادلة التالية:

Combined factor = Disappearance rate x frequency of pesticide occurrence in food

١٢-٤- معامل السلامة Safety factor (S.F.)

قد يمكننا الإعتماد على قيمة أعلى مستوى تركيز من المبيد والذي لا يسبب تأثير ملحوظ على حيوانات التجارب no observed adverse effect level (NOAEL) فــي تقديــر قيمة الــ ADI بالنسبة للإنسان وذلك اذا أخذنــا فــي الإعتــبار معامل الأمان أو السلامة وإذا قدرنا أو حسبنا قيمة NOAEL لمــبيد معين على الفئران وحيوانات التجارب الأخرى فانه يمكننا

ايجاد خارج قسمة هذه القيمة على قيمة معامل الأمان لمعرفة قيمة ADI لهذا المبيد وحتي يمكن إستخدامه بدون خوف من وصوله إلى الإنسان.

ADI = NOAEL / S.F.

وتختلف قيمة معامل السلامة safety factor على حسب سمية المبيد وكفاية المعلومات والدراسات عن كل مبيد:

أ- في حالة المبيدات التي تؤثر على الأجنة أي المبيدات التي لها تأثيرات تشويهية teratogenic effects على بعض حيوانات التجارب مثل الفئران rats , mice يكون معامل السلامة لها هو ٥٠٠٠

ADI = NOAEL / 5000

ب- في حالة المبيدات التي لا توجد لها دراسات كافية للسمية يكون معامل السلامة لها عالي أيضا حيث يمكن أن يصل إلى ١٠٠٠

ADI = NOAEL / 1000

جـ- في حالة المبيدات التي لم يتم تحديد قيمة الـ NOAEL لها أو التي لا يمكن أن نحدد هذه القيمة لها فإننا يمكن أن نقدر قيمة الـ ADI لها بالإعتماد على قيمة أخرى تسمى low observed adverse effect level (LOAEL) وهي تعني أقل مستوى من المبيد يمكن أن يسبب تأثير ملحوظ على حيوانات التجارب ونقسمها على معامل السلامة هنا والذي يكون٢٠٠.

ADI = LOAEL / 200

د- بقية المبيدات الأخرى والتي لا تخضع لأي من الحالات الثلاثة السابقة يكون معامل السلامة لها هو ١٠٠

ADI = NOAEL / 100

وعلى ذلك يمكن تحديد قيمة الـ ADI لأي مبيد بالنسبة للإنسان بعد الأخذ في الإعتبار معامل الأمان أو السلامة حسب الحالات الأربعة المذكورة.

المراجـــع

REFERENCES

أولاً: المراجع العربية:

١- محمود ابراهيم زيد (١٩٦٢):مبيدات الآت - دار المعارف - مصر.
٢- محمود ابراهيم زيد (١٩٦٣): مكافحة الآفات - دار المعارف - مصر.
٣- أميـرة حسـين طـبوزادة (١٩٦٦): مقاومة الحشرات والقراد والحلم لمبيدات الآفات - دار المعارف - مصر.
٤-عـبد الخـالق حـامد السـباعى (١٩٦٦): كيمياء وسمية مبيدات الآفات وإختباراتها معمليا وحقليا - دار المعارف - مصر.
٥ ـ حسـين زعزوع،عـبد المنعم ماهر، محمد أبو الغـار (١٩٧٢): أسس مكافحة الآفات - دار المعارف - مصر.
٦- عبد الخالق حامد السباعى، جمال الدين طنطاوى، نبيلة بكرى (١٩٧٤): أسس مكافحة الآفات - دار المطبوعات الجديدة - مصر.
٧- محمـود ابـراهيم زيد،عبد الخالق حامد السباعى، جمال الدين طنطاوى (١٩٧٤): أساسـيات وقاية المزروعات - دار المطبوعات الجامعية - مصر.
٨-عبد الفتاح محمد طيرة (١٩٧٥):علم الأنسجة - مطابع جامعة الموصل - العراق.
٩- خالد محمد العادل، مولـود كـامل (١٩٧٩): المبيدات الكيماوية فى وقاية النبات ـ جامعـة بغـداد.
١٠ ـ محمد سليم صابر،عبد الرحيم عشير (١٩٨٢):علم حيـاة الإنسان - دار الكتب للطباعة والنشر - العراق.
١١- عـايش زيتون (١٩٩٦): علم حياة الإنسان - بيولوجيا الإنسان - دار الشروق للنشر والتوزيع - عمان.

ثانيا: المراجع الأجنبية

Abdel-Rahman, A. (1995): Studies on the side effects of some pesticides. Ph.D. Thesis. Plant Protection Dept.. Fac. Agric. Al-Azhar Univ., Egypt

Abou-Donia, M.B. (1976): Pharmacokinetics of a neurotoxic oral dose of leptophos in hens. Arch. Toxicol. 36: 103-110

Abou-Donia, M. (1979): Pharmacokinetics and metabolism of a topically applied dose of O-4- bromo- 2,5- dichlorophenyl O-methyl phenyl phosphorothioate in hens. Toxicol. Appl. Pharmacol. 51: 311- 328.

Abou-Donia, M. (1980): Metabolism and pharmacokinetics of a single oral dose of O-4-bromo-2,5-dichlorophenyl O-methyl phenyl phosphoro-thioate (leptoppos) in hens. Toxicol. Appl. Pharmacol. 55: 131- 145.

Abou-Donia, M. ; Sivarajah, K. ; and Abou-Donia, S. (1983a): Disposition, elimination and metabolism of O-ethyl O-4-nitrophenyl phenylphosphonothioate after subchronic dermal application in male cat. Toxicology, 26: 93- 111

Abou-Donia, M. ; Abdel-Kader, H. and Abou-Donia, S. (1983b): Tissue distribution, elimination and metabolism of O-ethyl O-4-nitrophenyl phenylphosphonothioate in hens following daily dermal doses. J. Am. College Toxicol. 2(6): 391- 403

Abou-Donia, M. ; Hernandez, Y. ; Ahmed, S. ; and Abou-Donia, S. (1983c): Distribution and metabolism of O-ethyl O-4-nitrophenyl phenylphosphonothioate after a single oral dose in one week old chicks. Arch. Toxicol. 54: 83- 96.

Abu-Qare A. ; Abdel-Rahman A. ; Kishk, A.; and Abou-Donia, M. (2000): Placental transfer and pharmacokinetics of a single dermal dose of [^{14}C]methyl parathion in rats. Toxicol. Sci., 53(1): 5-12

Ackermann, H., and Engest, R. (1970): Presence of organophosphate insecticides in the fetus. Arch. Toxicol. 26: 17-225

Akhtar, M. ; Danis, C. ; Locksley Trenholm, H. and Hartin, K. (1992): Deltamethrin residues in milk and tissues of lactating dairy cow: J. Environ. Sci. Health B 27 (3): 235-253.

Ando , M. (1978): Transfer of 2,4,5,2,4,5-hexachlorobiphenyl and 2,2-bis(p-chlorophenyl) 1,1,1-trichloroethane (p,p-DDT) from maternal to newborn and suckling rat. Arch. Toxicol, 41: 179-186

Ando, M. , Hirano, S. and Itoh, Y. (1985): Transfer of hexachlorobenzene (HCB) from mother to newborn baby through placenta and milk. Arch. Toxicol., 56: 195

Andrawes,N., Dorough, H. and Lindquist, D.A. (1967): Degradation and elimination of Temik in rats. J. Econ. Ent. 60: 979-987.

Avery, H.E. and Shaw, D.J. (1980): Basic physical chemistry calculations. Butterworths & Co (Publishers) Ltd., London , Boston. P. 78.

Aziz, F., irom, P., Millburn, P., Smith, R. and Williams, R. (1971): The biliary excretion pof anions of molecular weight 300-8000 in the rat, guinea pig and rabbit. Biochem. J. 125: 25 p.

Babish, J., Gutenmann, W. and Stoewsand, G. (1975): Polybrominated biphenyls: tissue distribution and effect on hepatic microsomal enzymes in Japanese quail. J. Agric. Food Chem. 23: 879-882

Backstrom, J. Hansson, E. and Ulberg, S. (1965): Distribution of DDT and dieldrin in pregnant mice determined by whole-body autoradiography. Toxicol. Appl. Pharmacol. ,7: 90-96

Bakry, M. and Abou-Donia, M. (1980): Placental transfer, pharmacokinetics and metabolism of phosfolan in the mouse. Society of Toxicology, Washington, D.C. 19th Annual meeting.

Bakry, N.M ; Salama, A.K. and Aly. H.A. (1985). Placental and milk transfer of phosfolan and mephosfolan in mouse. The Toxicologist, 5:724 .

Bakry, N. ; Abdel-Halim, K. and Salama, A. (1999): Placental and milk transfer of chlorpyrifos and profenofos in mice. Alex. J. Pharm. Sci. 13(1): 29-33

Barron, M.; Plakas, S. ; and Wilga, P. (1991): Chlorpyrifos pharmacokinetics and metabolism following intravascular and dietary administration in channel catfish. Toxicol. Appl. Pharmacol. 108: 474- 482

Baynes, R. and Bowen, J. (1995): Toxicokinetics of methyl parathion in lactating goats. Agric. Food Chem. 43: 1598 – 1604

Bedford, C.T., Harrod, R.K., Hoadley, E.C. and Huston, D.H. (1975): The metabolic fate of endrin in the rabbit, Xenobiotica, 5: 485-500

Benjaminove, O.; Hoffer, E.; Taitleman, U.; Urbach, J.; and Brandes, J. (1992): Parathion transfer and acetylcholinesterase activity in an in-vitro perfused term human placenta. Vet. Hum. Toxicol., 34(1):10-12

Berge, G. and Nafstad, I. (1986): Distribution and placental transfer of trichlorfon in guinea pigs. Arch. Toxicol. , 59(1): 26-29

Berg, M.; Heeremans, C. ; Veenhoven, E. and Olie, K. (1987): Transfer of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans to fetal and neonatal rats. Fundam. Appl. Toxicol. 9: 635- 644

Bitsi, G. ; Singh, K.; Khan, S.; Akhtar, M.; Kacew, S. and White, N. (1994): Fate of wheat bound malathion residues in rats during gestation. Chemosphere, 29(3):451-455

Bjerregaard, P.I (2000): Organochlorines and heavy metals in pregnant women from the Disko Bay area in Greenland. Sci. Total Environ. 17; 245 (1-3): 195-202

Bleavins, M.; Breslin, W.; Aulerich, R.; and Ringer, R. (1982): Excretion and placental and mammary transfer of hexachlorobenzene in the European ferret (Mustela putorius furo). J. Toxicol. Environ. Health, 10(6): 929-940

Bourke, J.B., Broderick, E.J., Hackler, L.R. and Lippold, P.C. (1968): Comparative metabolism of malathion-^{14}C in plants and animals. J. Agric Food Chem. 16: 585-589

Bouwman, H. (1992): Transfer of DDT in malaria control to infants via breast milk. Bull. World Health Organ. 70(2): 241-250

Brown, A.W.A. (1951): Insect control by chemicals, New York, ed. John Wiley & Sons, Inc. London, Chapman and Hall, Ltd., p.781 .

Brown , T. and Manson, J. (1986): Further characterization of the distribution and metabolism of nitrofen in the pregnant rat. Teratology, 34: 129

Bus, J.; Preache, M.; Cagen, S.; Posner ،H.; Eliason, B. Sharp, C.; and Gibson, G. (1975): Fetal toxicity and distribution ofparaquat and diquat in mice and rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 33: 450-460

Buttran, J.R. (1964): Metabolism of carbamate and organophosphate insecticides by cattle and poultry and associated residues in livestock products. Diss. Abstr. 24: 4319

Chambers, J.E. and J.D. Yarbrough (1982): Effects of chronic exposures to pesticides on animal systems. Raven Press, New York.

Chhabra, S.; Halim, S. and Rao, A. (1993): Modulation of hepatic glutathione system of enzymes in suckling mouse pups exposed translactationally to malathion. J. Appl. Toxicol. 13(6): 411-416

Cohn, W. J., Boylan, J. J., Blanke, R.iss, M.W., Howell, J. R. and Guzelian, P.S. (1978): Treatment of chlordecone (kepone) toxicity with cholestyramine. New. Engl., J. Med. 239: 243-248

Cook, R.M. (1970): Metabolism of xenobiotics in ruminants: dieldrin recycling from the blood to the gastrointestinal tract. J.Agric Food Chem. 18: 434-436

Courtney, K.; and Andrews, J. (1985): Neonatal and maternal body burdens of hexachlorobenzene (HCB) in mice: Gestational exposure and lactational transfer. Fundam. Appl. Toxicol. 5: 265

Courtney, K.; Andrews, J.; and Grady, M. (1985): Placental transfer and fetal disposition of hexachlorobenzene in the hamster and guinea pig. Environ. Res., 37(1): 239- 249

Crum, J. ; Bursian, S.; Aulerich, R.; Polin, D. and Braselton, W. (1993): The reproductive effects of dietary heptachlor in mink (Mustela vison) . Arch. Environ. Contam. Toxicol. 24(2): 156-164

Cummings, A. ; Harris, S. and Rehnberg, G. (1990): Effects of methyl benzimidazole carbamate during early pregnancy in the rat. Fundam. Appl. Toxicol. 15(3): 528 – 535

Cummings, A.; Ebron-McCoy, M. ; Rogers, J. ; Barbee, B. ; and Harris, S. (1992): Developmental effects of methyl benzimidazole carbamate following exposure during early pregnancy. Fundam. Appl. Toxicol. 18: 288- 293

Daniel, J.W. and Gage, J.C. (1966): Absorption and excretion of diquat and paraquat in rats. Br. J. Ind.Med. 23: 133-136

Declume, C. and Benard, P. (1977): Foetal accumulation of ^{١٤} C-carbaryl in rats and mice .Autoradiographic study. Toxicology, 8(1): 95-105.

Declume, C. and Benard, P. (1978): Pharmacokinetic study of ^{14}C-carbaryl in pregnant mice. Toxicol. Eur. Res. 1(3): 173-180

Dorough, H.W., Brady, U.E., Timmerman, J.A. and Auther, B.W. (1961): Nervous and biochemical disturbances following hexachlorobenzene intoxication. Nature 191: 363-366

Dorough, H.W. and Casida, J.E. (1964): Nature of certain carbamate metabolites of the insecticide Sevin. J. Agric Food Chem. 12: 294-304

Dorough, H.W. (1967); Carbaryl metabolism in a lactating cow. J..Agric Food Chem. 15: 261-266

Dorough, H.W. and Ivie, G.W. (1968): Temik metabolism in a lactating cow. J. Agric Food Chem. 16: 460-464

Egan, H., Goulding, R., Roburn, J. and Tatton, J. O'G. (1965): Organochlorine pesticide residues in human fat and human milk. Br. Med. J. 2: 66-69

Fich, K.L. and P.B. Johanson (1977): Human life science. Holt, Rinehart and Winston.

Fish, S. (1966): Organophosphorus cholinesterase inhibitors and fetal development. Amer. J. Obstet. Gynecol. 96: 1148 – 1154

Fored, I.M., Menn, J.J. and Meyding, G. D. (1966): Metabolism of N-(mercaptomethyl) phthalimide carbonyl-^{14}C-S- (O,O-dimethyl phosphoro dithioate) (Imidan-^{14}C): Balance study in the rat. J. Agric.Food Chem.14: 83-8

Fries, G.F., Cech, H.C. Bitman, J. and Lillie, R.J. (1976): Retention and excretion of polybrominated biphenyls by hens. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 15: 278-282

Gibson , J. ; Ivie, G. ; and Dorough, H. (1972): Fate of mirex and its major photodecomposition products in rats. J. Agric. Food Chem., 20: 1246 – 1248

Gingell, R. (1975): Enterohepatic circulation of bis (p-chlorophenyl) acetic acid in the rat. Drug Metab. Dispos. 3: 42- 46

Gladtke, E and von Hattingberg, H.M. (1979): Pharmacokinetics - An Introduction. Springer-Verlag, New York.

Gorbach, S., Crist, O., Kellner, H., Kloss, G., and Borner, E. (1968): Metabolism of indosulfan in milk sheep. J. Agric. Food Chem., 16: 950-953.

Gordon, M.S.; Bartholomew, G.A.; Grinnell, A.D.; Jorgensen, C.B. and White, F.N. (1977): Animal physiology, Macmillan Publishing Co., Inc., New York , London.

Goodman, L.S. and Gilman, A. (1975): The pharmacological basis of therapeutics, 5th ed., Los Altos, California.

Grant, D. ; Villeneuve, D. ; McCully, K. ; and Philips, W. ; (1971): Placental transfer of polychlorinated biphenyls in the rabbit. Environ. Physiol., 1: 61-66

Griffin, P.; Mason, H.; Heywood, K.; Cocker, J. (1999): Oral and dermalabsorption of chlorpyrifos: a human volunteer study. Occup. Environ. Med. 56(1): 10-13

Gutenmann, W. and Lisk, D. (1975): Tissue storage and excretion in milk of polybrominated biphenyls in ruminants. J. Agric. Food Chem., 23 : 1005 – 1007

Harada, Y. (1968): Congenital (or fetal) Minamata Disease. In: Minamata Disease, p. 93, Study Group of Minamata Disease, Kumamoto University, Japan.

Harris, S. ; Cecil , H. ; and Bitman , J. (1974): Effect of several dietary levels of technical methoxychlor on reproduction on rats. , J. Agric. Food Chem. , 22: 969

Hassoun, E., and Stohs,S. (1996): TCDD, endrin, and lindane induced oxidative stress in fetal and placental tissue of C57Bl/6J and DBA/2J mice. Comp. Biolchem. Physiol. C. Pharmacol. Toxicol. Endocrinol. 115 (1): 11-18

Hayes, W. (1976): Dosage relationships associated with DDT in milk. Toxicol. Appl. Pharmacol. 38: 19-28

Houston, J. Upshall, D.; and Bridges, J. (1974): Pharmacokinetics and metabolism of two carbamate insecticides, carbaryl and landrin in the rat. Xenobiotica 5: 637 – 648

Hayes, W.J. , Jr. (1975): Toxicology of pesticides, Williams & Wilkins, Baltimore, Md.

Hirom, P. , Millburn, P Smith , R. and Williams R (1972): Species variations in the threshold molecular-weight factor for the biliary excretion of organic anions. Biochem. J. 129: 1071 – 1077

Hodgson, E., Guthrie, F. E. (1980): Introduction to biochemical toxicology. New York: Elsevier.

Hodgson, E. and Levi, P. E. (1987): A text book of modern toxicology. Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York, Amsterdam, London.

Hodgson, E. (1987): " Modification of metabolism" In : A Text book of Modern Toxicology , E. Hodgson and P.E. Levi , Elsevier Science Publishing Co. , INC., New York, Amsterdam, London, p. 85.

Holmstead, R. ; Fukuto, T.; and March, R. (1973): The metabolism of O-(4-bromo- 2,5-dichlorophenyl) O-methyl phenyl phosphonothioate (leptophos) in white mice and on cortton plants. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 1: 133-147

Hook J.B. and Serbia V.C. (1982): " Effects of pesticides on the kidney." In: Effects of chronic exposures to pesticides on animal systems. Raven Press, New York. P. 61.

Huber, J. (1965): Some physiological effects of the insecticide kepone in the laboratory mouse. Toxicol. Appl. Pharmacol. 7: 516 – 524

March, R. ; Fukuto, T. ; Metcalf, R. and Maxon, M. (1956): Fate of ^{31}P-labeled malathion in the laying hen, white mouse, and American cockroach. J. Econ.Ent. 40: 185-195

Ingebrightsen, K. ; Nafstad, I .and Anderson, R. (1984): Distribution and transplacental transfer of paraquat in rats and guinea pigs. Gen. Pharmacol. 15: 201

Ivie, G. ; Gibson, J. ; Bryant, H. ; Begin , J. ; Burnett, J. and Dorough, H. (1974): Accumulation , distribution and excretion of mirex- ^{14}C in animal exposed for long periods to insecticide in the diet. J. Agric. Food Chem. 22: 646-653

Jensen, J. ; Cueto, C. ; Dale , W. ; Rothe, C. ; Pearce, G. ; and Mattson , A. (1957): DDT metabolites in feces and bile of rats. J. Agric. Food Chem. 5: 919-925

Johnson, L. and Morris , R. (1974): Chlorinated insecticide residues in the eggs of some freshwater fish. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 11: 503-510

Kelevay, L. (1970): Dieldrin excretion by the isolated perfused rat liver: A sexual difference. Toxicol. Appl. Pharmacol. 17: 813- 815

Kelevay, L.(1971):Endrin excretion by the isolated perfused rat liver: A sexual difference. Proc. Soc. Environ. Biol. Med. 136: 878-879

Kimbrough, R. and Gaines, T. (1968): Effect of organophosphorus compounds and alkylating agents on the rat fetus. Arch. Environ. Health 16: 805

Klaassen, C.D. (1986): " Distribution , excretion and absorption of toxicants." In: The basic Science of poisons. C.D. Klaassen, M.O. Amdur and J. Doll, Macmillan Publishing Co., New York, Toronto, London, P. 33.

Knaak , J. ; Marilyn, J. ; Tallant , M. ; Bartley , W. ; and Sullivan , L . (1965): The metabolism of carbaryl in the rat, guinea pig and man. J. Agric. Food Chem. 13: 537 – 543

Knaak. J. and Sullivan, L. (1967) Metabolism of carbaryl in the dog. J. Agric. Food Chem. 15 1125 – 1126

Koivusaari, J. ; Laamanen, A. ; Nuuja , I.; Palokangas, R. and Vihko, V. (1972): Concentrations of some environmental chemicals in the eggs of the white-tailed eagle and osprey in the Quarken area of the Gulf of Bothnia. Work, Environ. Health 9: 44 – 45

Krishna, J. and Casida, J. (1966): Fate in rats of the radiocarbon from ten variously labeled methyl and dimethylcarbamate ^{14}C-insecticide chemicals and their hydrolysis products. J. Agric. Food Chem. 14: 98 – 105

Krueger, H. ; Casida, J. ; and Niedermeier, R. (1959): Bovine metabolism of organophosphorus insecticides. Metabolism and residues associated with dermal application of CO –RAL to rats, a goat, and a cow. J. Agric. Food Chem. 7: 182 – 188

Kurtz, D. and Kin ،D. (1976): Chlorinated hydrocarbons and PCB residues and lice of northern fur seals, Pestic. Mont. J. 10: 79– 83

Lagueux , J.; Pereg, D.; Ayotte, P. ; Dewailly, E. and Poirier. G. (1999): Cytochrome p450 cyp 1A1 enzyme activity and DNA adducts in placenta of women environmentally exposed to organochlorines. Environ. Res. 80(4): 369-382

Larsen, R., Born, G.; Kessler, W., Shaw, S.; and Van Sickel, D (1975): Placental transfer and teratology of pentachlorophenol in rats. Environ. Lett. , 10(2):121-128

Levine, R. (1973): "Drug actions and reactions" In: Pharmacology, Little, Brown, Boston.

Leng G., Leng A. ; Kuhn, K.; Lewalter, J.; Pauluhn, J. (1997): Human dose-excretion studies with the pyrethroid insecticide cyfluthrin: Urinary metabolite profile following inhalation. Xenobiotica, 27(12), 1273-1283

Li, X. ; Weber, L. and Rozman, K. (1995): Toxicokinetics of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in female Sprague-Dawley rats including placental and lactational transfer of fetuses and neonates. Fundam Appl. Toxicol. 27: 70-76

Lindquist, N. and Ullberg, S. (1971): Distribution of the herbicide 2,4,5-T and 2,4-D in pregnant mice. Accumulation in the yolk sac epithelium. Experientia, 27(12): 1439-1441

Lu, C.; Anderson, L.; Morgan, M.; Fenske, R. (1997): Correspondence of salivary and plasma concentrations of atrazine in rats under variable salivary flow rate and plasma concentration. J. Toxicol. Environ.Health, 52(4), 317-329.

Lu, C.; Anderson, L.; Morgan, M.; Fenske, R. (1998): Salivary concentrations of atrazine reflect free atrazine plasma levelsin rats. J .Toxicol. Environ.Health , 53(4), 283-292.

March, R. ; Fukuto, T. ; Metcalf. R. and Maxon, M. (1956): Fate of ^{31}P-labeled malathion in the laying hen, white mouse, and American cockroach. J. Econ.Ent. 40: 185-195

Martinez-Montero , M. (1993): Organochlorine compounds: blood levels in mothers, newborns and infants, in maternal milk and formula. Study in the province of Huelva. An. Esp. Pediatr. 39(1): 46-52.

Matsumura, F. (1985): Toxicology of insecticides. Plenum Press, New York and London. P. 368

Matthews, H. ; Domanski, J. ; and Guthrie, F. (1976): Hair and its associated lipids as an excretory pathway for chlorinated hydrocarbons. Xenobiotica, 6: 425-429

Matthews, H.B. (1979): Excretion of insecticides. Pharmac. Ther. 4: 657.

McCormach, K. Melrose, P. ; Rickert, D. ; Dent, J. ; Gibson, J. and Hook, J. (1979): Concomitant dietary exposure to polychlorinated biphenyls and polybrominted biphenyls: Tissue distribution and arylhydrocarbon hydroxylase activity in lactating rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 47: 95-104

McEwen, F.L. and Stephenson, G.R. (1979): The use and significance of pesticides in the environment. John Wiley & Sons, New York.

McLeod, H. ; Grant, D. ; and philips, W. (1971): Pesticide residues and metabolites in placentae. Can. J. Pub. Health 62:341- 344

Mehedale, H. ; Fields, M. and Matthews, H. (1975): Metabolism and effects of hexachlorobenzene on hepatic microsomal enzymes in the rat. J. Agric. Food Chem. 23: 261-265

Menzer, R. and Casida, J. (1965): Nature of toxic metabolites formed in mammals, insect, and plants from 3-(dimethoxy phosphinyloxy) – N,N-dimethyl-cis-crotonamide and its N-methylanalog. J. Agric. Food Chem. 13: 102-112

Menzie, C. (1969): Metabolism of pesticides. US. Dept. of the Interior, Bureau of sport Fisheries and Wildlife special Scientific report- Wild life N. 127, Washington, D.C.

Millburn, P. ; Smith, R. and Williams, R. (1967): Biliary excretion of foreign compounds. Biphenyl, stilboestrol and phenolphthalein in the rat. Molecular weight, polarity and metabolism as factors in biliary excretion. Biochem. J. 105: 1275- 1281.

Moustafa, L.T.; M.R. Bahig, I.M. Fakhr and Y. Adam (1972): Metabolism of organophosphorus insecticides – Metabolism breakdown by soil fungi. Z. Naturforsch , 27: 1115 .

Nakashima, Y.; Ohsawa, S.; Umegaki, K. and Ikegami, S. (1997): Hexachlorobenzene accumulated by dams during pregnancy is transferred tosuckling rats during early lactation. J. Nutr. 127(4): 648-654

Nau, H. (1983): Serum Protein binding of diazipam, desmethyldiazipam, furosemide, indomethacin, warfarin, and phenoparbital in human fetus, mother and newborninfant. Pediatr. Pharmacol. (New York), 3 (3-4) : 219-227

Negherbon, W.O. (1959): Hand book of Toxicology, vol. 3: Insecticides. W.B. Saunders, Philadelphia.

Nigel, D. (1987): "This poisoned earth" In: The truth about pesticides. Judy Piatkus, London, P. 5.

Nye, D. ; Hurst, H. ; and Dorough, H. (1976): Fate of croneton (2-ethyl thiomethylphenyl N- methylcarbamate) in rats. J. Agric. Food Chem. 24: 371-377

O'Brien, R. (1967): Insecticides. Action and metabolism. Pp.62-79. Academic Press, New York and London.

Oliver, W. ; Born, G.; Ziemer, L. (1969): Relation, distribution and excretion of ametryne (2-methylmercapto-4-ethylamino-6-isopropylamino-s-triazine) in the rat. J. Agric. Food Chem. 17(6): 1207- 1209

Oshiba, K. and Kawakita, A. (1972): Absorption and excretion of benzene hexachloride. J. Food Hyg. Soc. Jap. 13: 244-245

Ottoboni, A. and Ferguson, J . (1969) : Excretion of DDT compounds in rat milk. Toxicol. Appl. Pharmacol. 15: 56-61

Pant , N.; Shankar, R. and Srivastava, S. (1997): In utero and lactational exposure of carbofuran to rats: effect on testes and sperm. Hum. Exp. Toxicol. 16(5): 267-272

Pecsok and Shields (1968): Modern methods of chemical analysis. Radiochemical methods, Jhon Wiley & Sons, Inc. , London , . P. 449.

Peterson, R.; Seymour, L. and Allen, J. (1976): Distribution and biliary excretion of polychlorinated biphenyls in rats. J. Toxicol. Appl. Pharmacol. 38: 609-619

Polishuk, Z.; Wassermann, D.; Wassermann, M. ; Cucos, S. and Ron, M. (1977): Organochlorine compounds inmother and fetus during labor. Environ. Research. 13: 278-284

Poonawalla, N. and Korte, F. (1964): Metabolism of insecticides. VIII. Excretion, distribution and metabolism of α-chlordan- ^{14}C by rats. Life Sci. 3:1497-1500

Potter, J., Boyer, A.; Marxmiller, R. ; Young, R. and Loeffler, J. (1973): Radioisotope residues and residues of dichlorvos and its metabolites in pregnant sows and their progney withdichlorvos-^{14}C or dichlorvos- ^{36}Cl formulated as PVC pellets. J. Agric. Food Chem. 21: 734

Rao K.S. and Schwetz B.A. (1982): "Reproductive toxicity of pesticides in animals and its relevance to humans. " In: Effects of chronic exposures to pesticides on animal systems. Raven Press, New York. P. 147 .

Rogan, W. ; Gladen, B.; McKinney, J.; Carreras, N.; Hardy, P.; Thullen, J.; Tinglestad, J. and Tully, M. (1986): Polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyl dichloroethane (DDE) in human milk: effect of maternal factors and previous laction. Am. J. Public Health 76 (2) : 172-177.

Rosival, L., Szokolay, A. and Grunt, J. (1983): Trans-placental passage of pesticides into human embryo. Czech. Med. 6:1

Rowell, P. and Clark, M. (1982): The effect of chronic oral nicotine administration on fetal weight and placental amino acid accumulation in mice. J. Toxicol. Appl. Pharmacol. 66:30

Rowland A.J. and Cooper P. (1983): Environment and health. Edward Arnold Ltd., London, Australia, USA.

Rumsey, T. ; Samuelson, G.; Bovard, K.; and Priode, B. (1973): Placental transfer of DDT in beef cattle. J. Anim. Sci., 37 (5): 1186- 1190

Salama , A.K., Bakry , N.M. and Abou-Donia, M.B. (1992 a): Placental and milk transfer, disposition and metabolism of a single oral dose of [$^{14}CH_3S$]-methamidophos in Sprague Dawley rats. J. Occupation Medicine & Toxicology, 1(3): 275-291.

Salama , A.K., Bakry , N.M. and Abou-Donia, M.B. (1992 b): Placental and milk transfer, disposition and elimination of a single oral dose of [14C]-acephate in Sprague Dawley rats. J. Occupation Medicine & Toxicology, 1(3): 265-274.

Salama, A.K. (1992c): Pharmacokinetics and metabolism of methamidophos in female mice following a single oral administration. Alex. J. Agric. Res. 37: 431 .

Salama, A.K.; Bakry, N.M and Abou-Donia, M.B. (1993). A review article on placental transfer of pesticides. J. Occupational Medicine & Toxicology, 2: 383 .

Sauerhoff, M.; Braun, W.; Blau, G. and Gehring , P. (1976): The dose dependent pharmacokinetic profile of of 2,4,5-trichlorophenoxy acetic acid following intravenous administration to rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 36: 491-501

Saxena, M.; Siddiqui, M.; Bhargava, A. ; Krishna Murti, C. and Kutty, D. (1981): Placental transfer of pesticides in humans. Arch. Toxicol. 48: 127-134.

Siddique, M. and Saxena, M. (1985): Placental and milk as excretory routes of lipophilic pesticides in women. Hum. Toxicol. 4:.٢٤٩

Skaare, J.; Tuveng, T. and Sande, H. (1988): Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in maternal adipose tissue, blood, milk, and cord blood from mothers and their infants living in Norway. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 17(1): 55-63

Smerk, A. ; Adams, S.; Liddle, J. and Kimbrough, R. (1978): Pharmacokinetics of mirex in goats. 2-residue tissue levels transplacental passage during recovery. J. Agric. Food Chem. 26: 945-947

Smith, R. (1973): The excretory function of bile. Chapman and Hall, London

Spence, A.P. and E.B. Mason (1979): Human anatomy and physiology. The Benjamin/ Cummings publishing Co. Inc., Menlo Park, California.

Spencer , F. (1982): Uterine and fetal characteristics in rats following a post-imp'antational exposure to permethrin, Bull. Environ. Contam. Toxicol. 29(1): 84-88

Stevens, M. and Wallay, J. (1966): Tissue and milk residues arising from the ingestion of single doses of diquat and paraquat by cattle. J. Sci. Food Agric. 17: 472-475

Strother, A. and Wheeler, L. (1980): Excretion and disposition of ^{14}C-carbaryl in pregnant , non-pregnant and fetal tissues of the rat after acute administration. Xenobiotica, 10:113

Svendsgaard, D. ; Courtney, K. ; and Andrews, J. (1979): HCB disposition in maternal and fetal tissues of rat and mouse. II. Statistical quantification of HCB in tissues. Environ. Res. 20: 267-281.

Takagi, Y.; Otake, T. ; Kataoka, M. ; Murata, Y. ; Aburada, S ; Aasaka, S. ; Hashimoto, K. ; Uda, H. ; and Kitaura, T. (1976): Studies on the transfer and distribution of ^{14}C-polychlorinated biphenyls from maternal to fetal and suckling rats. J. Toxicol. Appl. Pharmacol. 38: 549

Talbot, A. ; (1988): Paraquat intoxication during pregnancy: A report of 9 cases. Vet. Hum. Toxicol. 30(1): 12-17

Thies, M., and McBee, K. (1994): Cross-placental transfer of organochlorine pesticides in Mexican free-tailed bats from Oklahoma and New Mexico. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 27(2): 239-242

Thompson, H. ; Runkin, P. , and Johnson, D. (1974): Polychlorinated biphenyls and p,p-DDE in green turtle eggs from Ascension Island, South Atlantic Ocean. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 11:399

Varel-Alvereze, H., Sink, J. and Wilson, L (1973): Certain physiological and factors affecting organochlorine pesticide metabolism in young ovines contaminated in utero. J Agric. Food Chem. 21: 409

Villeneuve, D.; Panopio, L.; and Grant, D. (1974): Placental transfer of hexachlorobenzene in the rabbit. Environ. Physiol. Biochem. 4 (3) : 112-115

Villeneuve, D. and Hierlihy, S. (1975): Placental transfer of hexachlorobenzene in the rat. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 13(4): 489-491

Vrecl, M.; Pogacnik, A.; Lorger, J. and Bavdek, S. (1996): Transfer of planar and non-planer chlorobiphenyls, 4,4-DDE and hexachlorobenzene from blood to milk and to suckling infants. Chemosphere, 33 (11) : 2341-2346.

Weisenberg, E. (1986): Hexachlorobenzene in human milk: a polyhalogenated risk. LARC Sci. Pub.I, 77: 193-200

Wheeler ،L. and Strother, A. (1974): In vivo metabolism of ^{14}C-pesticidal carbamates by fetal and maternal brain, liver and placenta of the rat. Drug. Metab. Dispos. 2: 5533 – 5538

Wilkinson, D.F. (1976): Insecticide Biochemistry and Physiology, Plenum Press, New York.

Williams, E., Meikle, K.; and Redeman, C. (1964): Identification of metabolites of zectran insecticide in dog urine. J. Agric. Food Chem. 12: 457-461

Wilson, K. and Cook, R. (1972): Metabolism of xenobiotics in ruminants. IV. Storage and excretion of HEOD in Holstein cows. J. Agric. Food Chem. 20: 391-394

Yarbrough, J.D.; J. E. Chamers and K.M. Robinson (1982): " Alterations in liver structure and function resulting from chronic insecticide exposure." In: Effects of chronic exposures to pesticides on animal systems. Raven Press, New York. P. 25.

You, L. ; Gazi, E. ; Archibeque-Engle, S.; Casanova, M.; Conolly, R.; and Heck, H. (1999): Transplacental and lactational transfer of p,p' – DDE in Sprague-Dawley rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1; 157(2): 134-144

المحتويات



رقم الإيداع: ٨٧٦١ / ٢٠٠٢
الترقيم الدولى: - 43 -6015 -977 I.S.B.N

الناشــر
مكتبة بستان المعرفة
لطبع ونشر وتوزيع الكتب
كفر الدوار ــ الحدائق ☎: ٠٤٥/٢٢٤٢٢٨
اســـكندرية ☎: ٠١٢٣٥٣٨١٤